



Glucides et médicaments antidiabétiques

Risque cardiovasculaire et rénal



Laetitia Zerkowski

Le 09 novembre 2018

Contrôle glycémique et risque cardiovasculaire

Trial name	Trial acronym	Year reported	Number	Design	Glycaemic control comparison	Entry criteria	Median follow-up (years)
The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study	ACCORD	2008	10,251	Randomised, double 2×2 factorial	Intensive (target HbA _{1c} <6%) vs standard (target HbA _{1c} 7–7.9%)	Type 2 diabetes, HbA _{1c} ≥7.5%, 40–79 years or 55–79 years ^a	3.4 ^b
Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax ^g + Diamicon Modified Release Controlled Evaluation	ADVANCE	2008	11,140	Randomised, 2×2 factorial	Intensive (target HbA _{1c} ≤6.5%) vs standard (target HbA _{1c} >6.5%)	Diagnosis of type 2 diabetes at ≥30 years, ≥55 years ^c	4.9
UK Prospective Diabetes Study	UKPDS	1998	3,867	Randomised	Intensive (target FPG <6 mmol/l) vs conventional (best achievable FPG with diet alone)	Newly diagnosed type 2 diabetes, 25–65 years old ^d	5.0 ^e
Veterans Affairs Diabetes Trial	VADT	2008	1,791	Randomised	Intensive (target absolute reduction 1.5%) vs standard	Poorly controlled type 2 diabetes, military veterans ^f	5.6

Diabetes Trial Veterans Affairs	VADT	2008	1,791	Randomised	Intensive (target absolute reduction 1.5%) vs standard	Poorly controlled type 2 diabetes, military veterans ^f	5.6
---------------------------------	------	------	-------	------------	--	---	-----

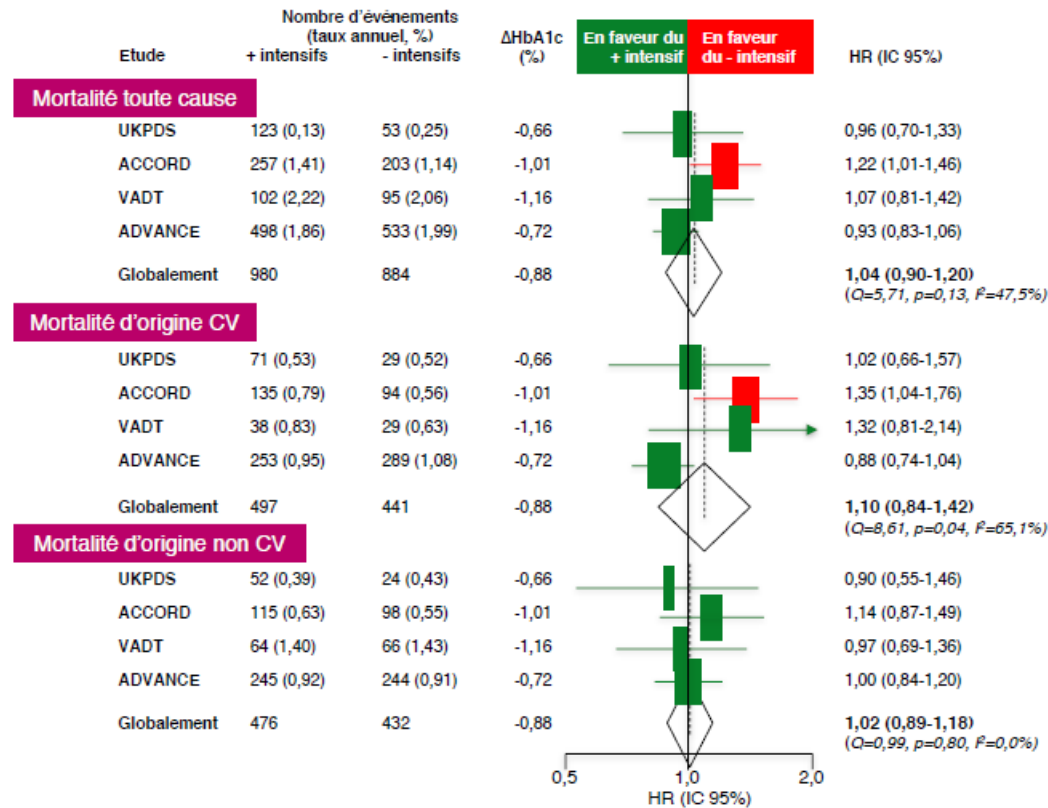
Contrôle glycémique et risque cardiovasculaire

Study	Age (year)	Diabetes duration (year): intensive versus standard	Median follow-up (year)	History of CVD	HbA1c (%): intensive versus standard	Primary endpoint	Primary endpoint HR (95% CI)	All-cause mortality HR (95% CI)
ACCORD (<i>n</i> = 10,251)	62.2 ± 6.8	10 vs. 10	3.4	35%	6.4 vs. 7.5	Nonfatal MI, nonfatal stroke, or death from CVD	0.90 (0.78–1.04)	1.22 (1.01–1.46)
ADVANCE (<i>n</i> = 11,140)	66 ± 6.0	8.0 ± 6.4 vs. 7.9 ± 6.3	5.0	32%	6.53 ± 0.91 vs. 7.30 ± 1.26	Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.94 (0.84–1.06)	0.93 (0.83–1.06)
VADT (<i>n</i> = 1,791)	60 ± 9.0	11.5 ± 8 vs. 11.5 ± 7	5.6	40%	6.9 vs. 8.4	MI, stroke, death from CVD, CHF, surgery for vascular disease, inoperable CAD, or amputation for ischemic gangrene	0.88 (0.74–1.05)	1.07 (0.81–1.42)

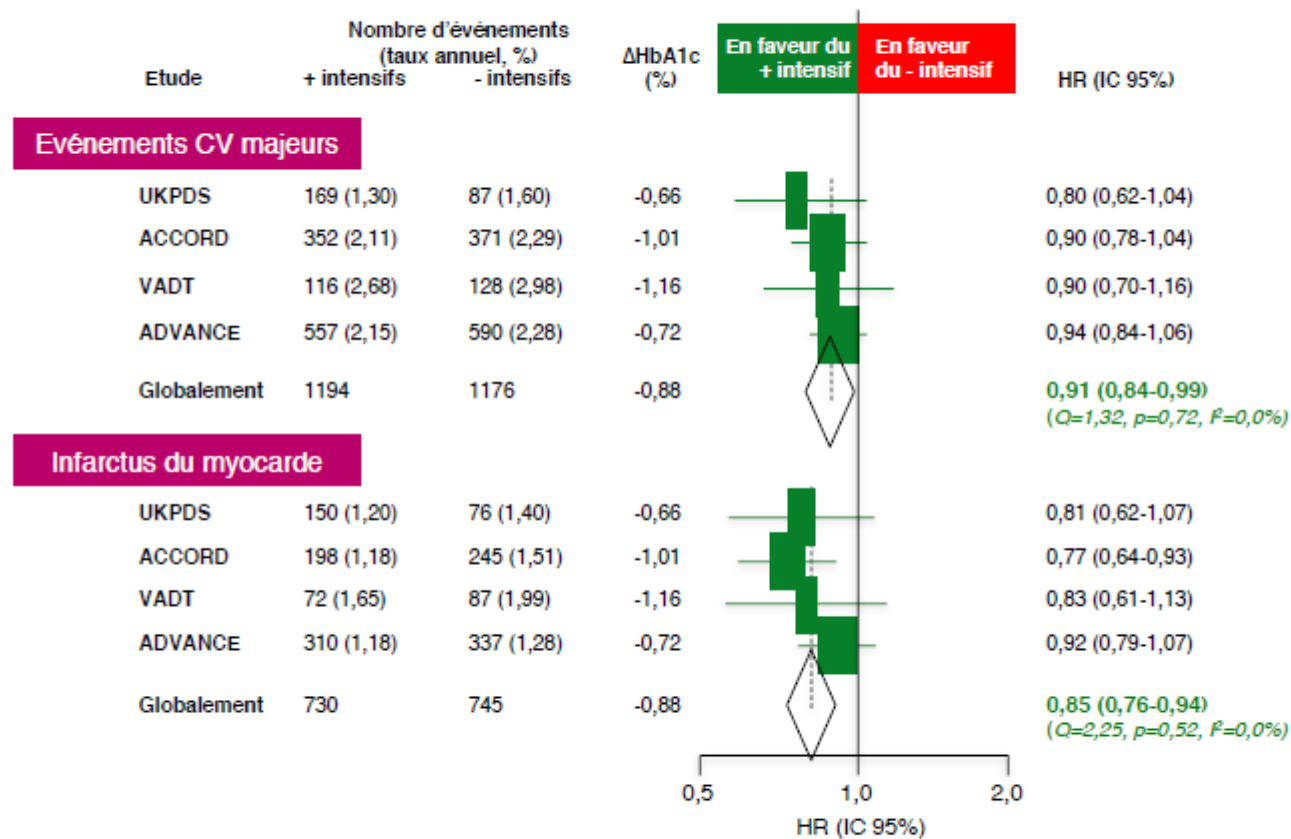
Η επιλογή της έντασης
 του ελέγχου του σακχάρου
 στο CVD' οι
 ασθενείς πρέπει να

Contrôle glycémique et risque cardiovasculaire

Diabète de type 2 : contrôle glycémique et mortalité



Diabète de type 2 : contrôle glycémique et événements cardiovasculaires



Effets du contrôle glycémique intensif vs conventionnel

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

4072 patients DT2
Contrôle "intensif" versus "conventionnel"
HbA1c 7% versus 7,9%

↓ 10% décès liés au diabète p=0,34
↓ 16% risque d'IDM p=0,052



753 patients DT2 en surpoids/obèses
Metformine versus ttt conventionnel
HbA1c 7,4% versus 8%

↓ 39% du risque d'IDM, p=0·010
↓ 30% risque évt CV combiné, p=0·020

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

Groupe « traitement intensif »

		1997	2007
IDM	<i>RRR:</i>	16%	15%
	<i>P:</i>	0.052	0.014
Mortalité toute cause	<i>RRR:</i>	6%	13%
	<i>P:</i>	0.44	0.007

Sous-groupe « Metformine »

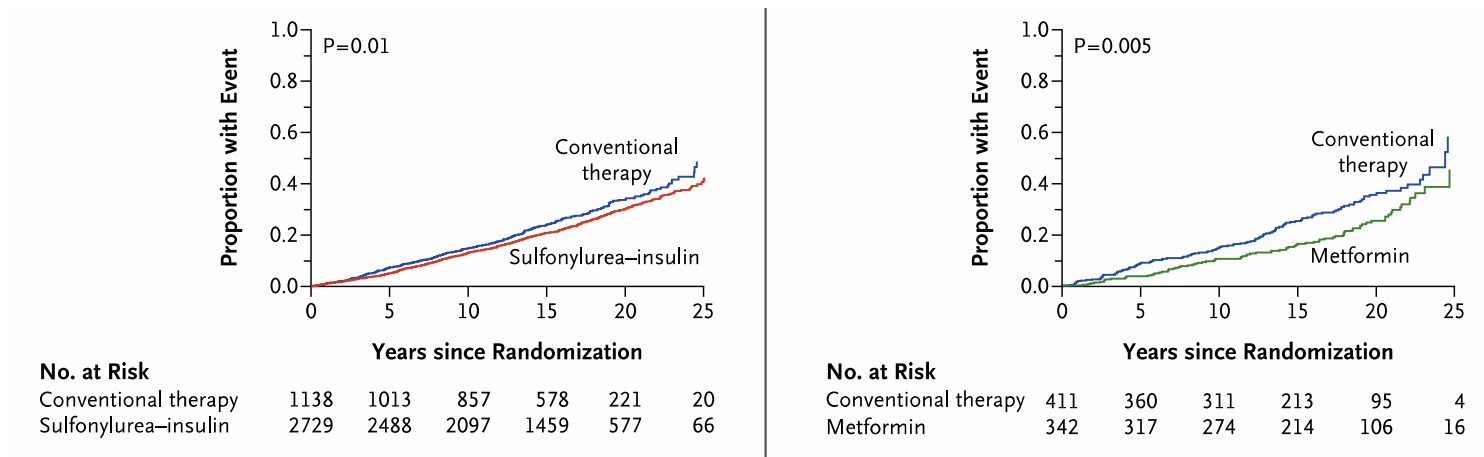
		1997	2007
IDM	<i>RRR:</i>	39%	33%
	<i>P:</i>	0.010	0.005
Mortalité toute cause	<i>RRR:</i>	36%	27%
	<i>P:</i>	0.011	0.002

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

Risque d'infarctus du myocarde



Mémoire métabolique





Bénéfice de la Metformine

Bénéfices du contrôle glycémique optimal dans le diabète de type 2

Etude	Complications microvasculaires		Evénements cardiovasculaires		Mortalité	
UKPDS (7,0 vs 7,9%)	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD (ION) (6,4% vs 7,5%)	↓	?	↔	↔	↑	↑ CV
ADVANCE (ON) (6,3% vs 7,0%)	↓	↓	↔	↔	↔	↔
VADT (6,9 vs 8,4%)	↓	?	↔	↓	↔	↔

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.
 Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.
 Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.
 Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:25. 60.
 Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129 [erratum Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024].
 Zougas S et al. *N Engl J Med* 2014;371:1392. Hayward RA et al. *N Engl J Med* 2015;372:2197. DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2016, on line. ACCORD investigators. *Diabetes Care* 2016; 39:701-708

 A la fin de l'essai
 Suivi à long terme

Individualisation de l'équilibre glycémique

Mémoire glycémique

Metformine: 1ere intention

Fixation des objectifs glycémiques : éléments de prise de décision (ADA/EASD 2015)

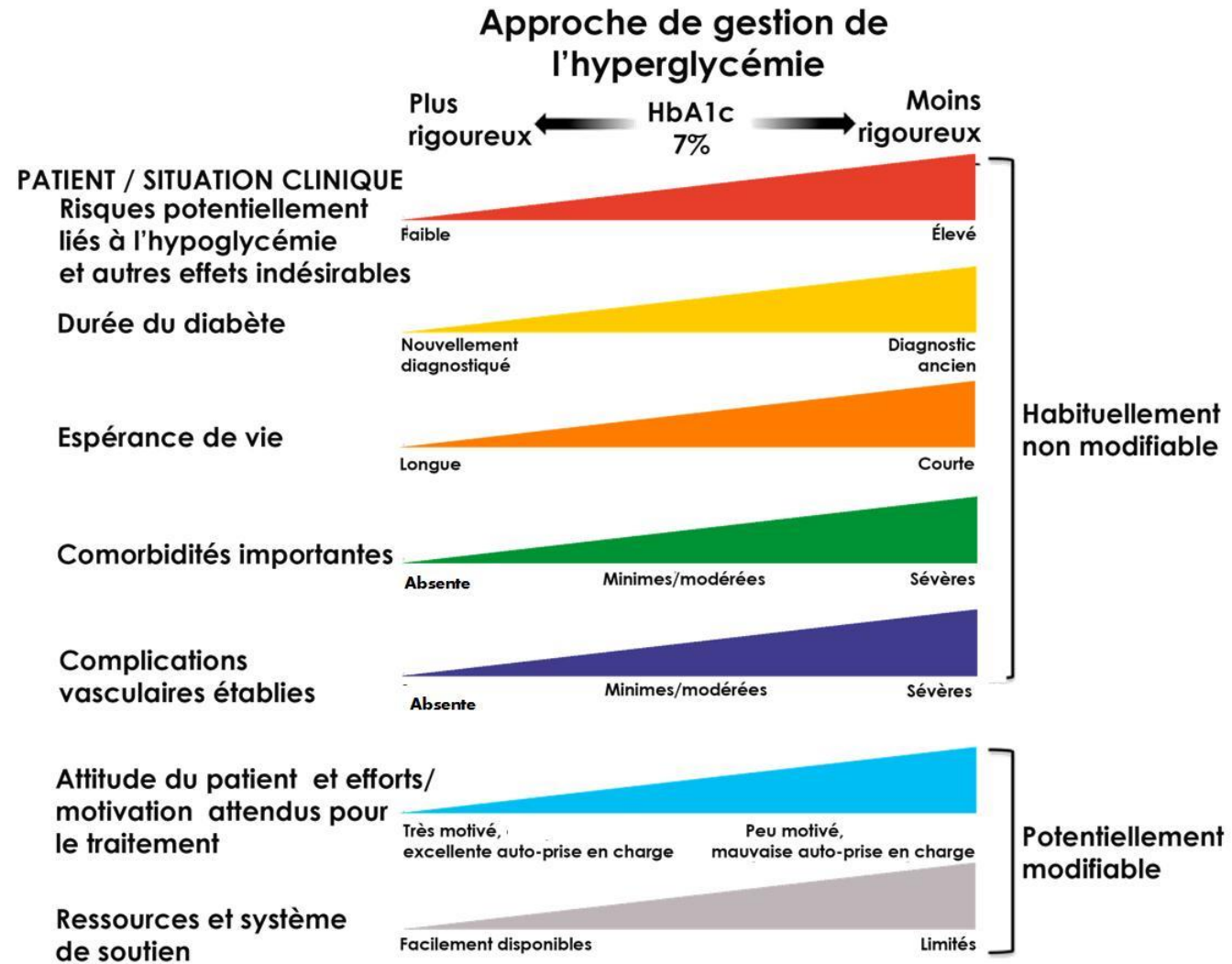


Tableau I. Objectifs d'HbA_{1c} selon le profil du patient.

Profil du patient		HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : – avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ou avec des complications macro-vasculaires évoluées – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées ²	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 %
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) ⁴	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et/ou glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 heures

¹ Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.

² De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque existe sous sulfamides hypoglycémisants (« sulfamides » dans ce texte), répaglinide, et insuline, et il est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %.

³ Infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

⁴ Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² ; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

Diabète de type 2 : contrôle glycémique et complications microvasculaires

Rein

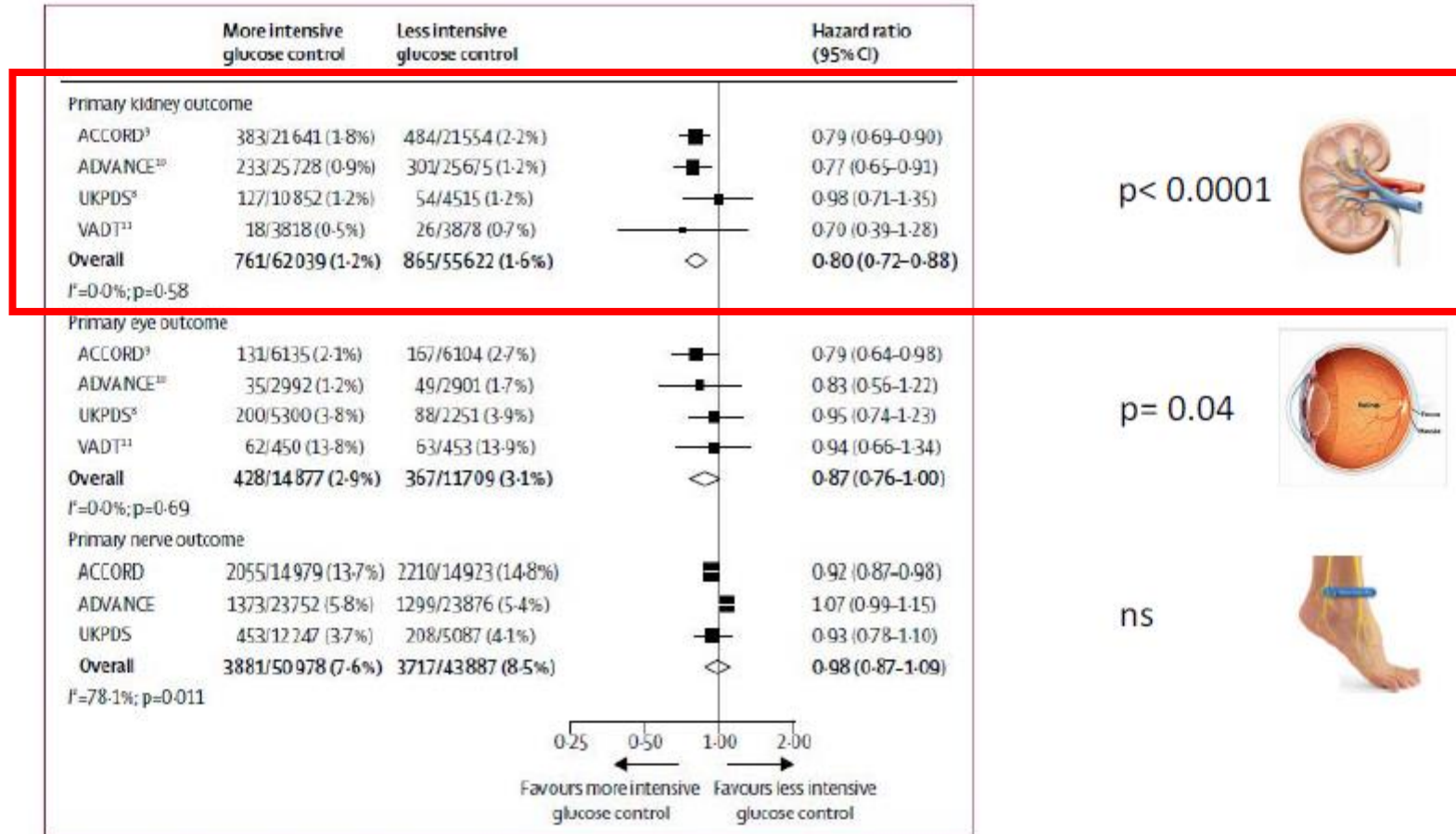


Figure 1: Primary kidney, eye, and nerve outcomes

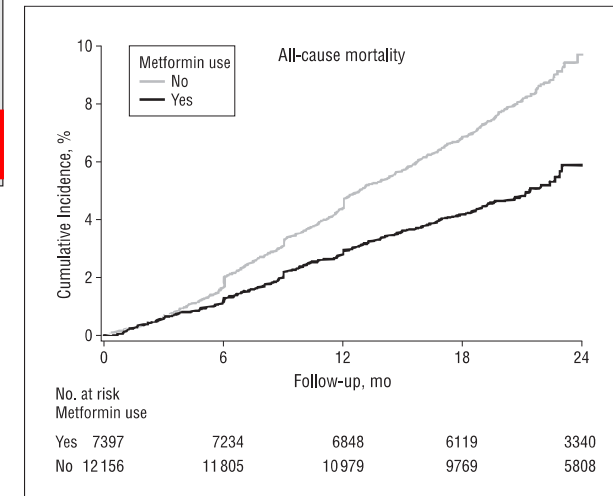
Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis

Ronan Roussel, MD, PhD; Florence Travert, MD, PhD; Blandine Pasquet, MSc; Peter W. F. Wilson, MD; Sidney C. Smith Jr, MD; Shinya Goto, MD, PhD; Philippe Ravaud, MD, PhD; Michel Marre, MD, PhD; Avi Porath, MD, MPH; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; P. Gabriel Steg, MD;
for the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators

Patients DT2 à haut risque cardiovasculaire
Suivi 20 mois

Table 2. Hazard Ratios (HRs) Associated With Metformin Use in the Study Population^a

Variable	Metformin Use		P Value
	Yes	No	
No. of deaths/No. of patients	341/7397	929/12 156	...
2-y Mortality rate, % (95% CI)	6.33 (5.24-7.41)	9.83 (8.40-11.23)	...
HR (95% CI)			
Adjusted for age and sex	0.67 (0.59-0.75)	1 [Reference]	<.001
Adjusted for age, sex, and propensity score	0.76 (0.66-0.87)	1 [Reference]	<.001
Adjusted for age, sex, propensity score, and significant risk factors in univariate analysis ^b	0.76 (0.65-0.89)	1 [Reference]	<.001



Sulfamides

UGDP : étude randomisée Tolbutamide versus placebo
↑ Mortalité cardiovasculaire

1971

UKPDS: pas de surmortalité en monothérapie, mais...

Risque cardiovasculaire lié aux sulfamides

		Cardiovascular death	Cardiovascular composite	Myocardial infarction	Stroke	Hospitalization for cardiovascular causes
All studies	Number of comparisons	27	43	25	13	7
	Relative risk (95% CI)	1.27 (1.18–1.34)	1.10 (1.04–1.16)	1.11 (1.00–1.24)	1.09 (0.90–1.32)	1.22 (1.02–1.46)
	I^2	24.8%	64.6%	52.9%	0%	0%
	Egger's <i>P</i> -value	0.63	0.11	0.99	0.91	0.08
Randomized controlled trials only	Number of comparisons	7	11	10	9	4
	Relative risk (95% CI)	1.22 (0.63–2.39)	0.98 (0.73–1.32)	0.88 (0.74–1.05)	1.14 (0.86–1.51)	0.79 (0.48–1.29)
	I^2	0%	41.3%	0%	0%	0%
	Egger's <i>P</i> -value	0.36	0.04	0.66	0.97	0.29
Observational only	Number of comparisons	20	32	15	4	3
	Relative risk (95% CI)	1.26 (1.18–1.34)	1.11 (1.05–1.18)	1.20 (1.06–1.36)	1.05 (0.81–1.36)	1.31 (1.08–1.58)
	I^2	34.7%	67.7%	63.2%	0%	0%
	Egger's <i>p</i> -value	0.68	0.08	0.28	0.83	Not applicable
Cohort only	Number of comparisons	20	28	11	4	3
	Relative risk (95% CI)	1.26 (1.18–1.34)	1.11 (1.05–1.17)	1.16 (0.97–1.38)	1.05 (0.81–1.36)	1.31 (1.08–1.58)
	I^2	34.7%	68%	63%	0%	0%
	Egger's <i>P</i> -value	0.68	0.02	0.22	0.83	Not applicable
Case-control only	Number of comparisons	0	4	4	0	0
	Relative risk (95% CI)	No data	1.22 (0.59–2.51)	1.30 (1.09–1.54)	No data	No data
	I^2		73.5%	61.6%		
	Egger's <i>P</i> -value		0.42	0.03		

Comparaison ttt par sulfamides versus autres traitements

		Cardiovascular death	Cardiovascular composite	Myocardial infarction	Stroke	Hospitalization for cardiovascular causes
Cohort only	Number of comparisons	20	28	11	4	3
	Relative risk (95% CI)	1.26 (1.18–1.34)	1.11 (1.05–1.17)	1.16 (0.97–1.38)	1.05 (0.81–1.36)	1.31 (1.08–1.58)
	I^2	34.7%	68%	63%	0%	0%
	Egger's <i>P</i> -value	0.68	0.02	0.22	0.83	NA
Sulphonylurea vs. non-thiazolidinediones	Number of comparisons	20	18	2	2	3
	Relative risk (95% CI)	1.26 (1.18–1.34)	1.17 (1.11–1.23)	1.12 (0.97–1.30)	1.11 (0.84–1.46)	1.31 (1.08–1.58)
	I^2	34.7%	46.8%	Not applicable	Not applicable	0%
	Egger's <i>P</i> -value	0.68	0.08	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Sulphonylurea vs. metformin	Number of comparisons	17	16	2	0	3
	Relative risk (95% CI)	1.26 (1.17–1.35)	1.16 (1.13–1.24)	1.12 (0.97–1.30)	No data	1.31 (1.08–1.58)
	I^2	37.9%	42%	Not applicable	No data	0%
	Egger's <i>P</i> -value	0.89	0.22	Not applicable	No data	Not applicable
Sulphonylurea vs. no treatment	Number of comparisons	3	2	0	0	0
	Relative risk (95% CI)	1.31 (0.90–1.93)	0.99 (0.85–1.16)	No data	No data	No data
	I^2	39.9%	Not applicable	No data	No data	No data
	Egger's <i>P</i> -value	NA	Not applicable	No data	No data	No data
Sulphonylurea vs. thiazolidinediones	Number of comparisons	0	10	9	2	0
	Relative risk (95% CI)	No data	1.02 (0.90–1.15)	1.17 (0.92–1.50)	0.75 (0.37–1.52)	No data
	I^2	No data	71.7%	69%	Not applicable	No data
	Egger's <i>P</i> -value	No data	0.75	0.15	Not applicable	No data

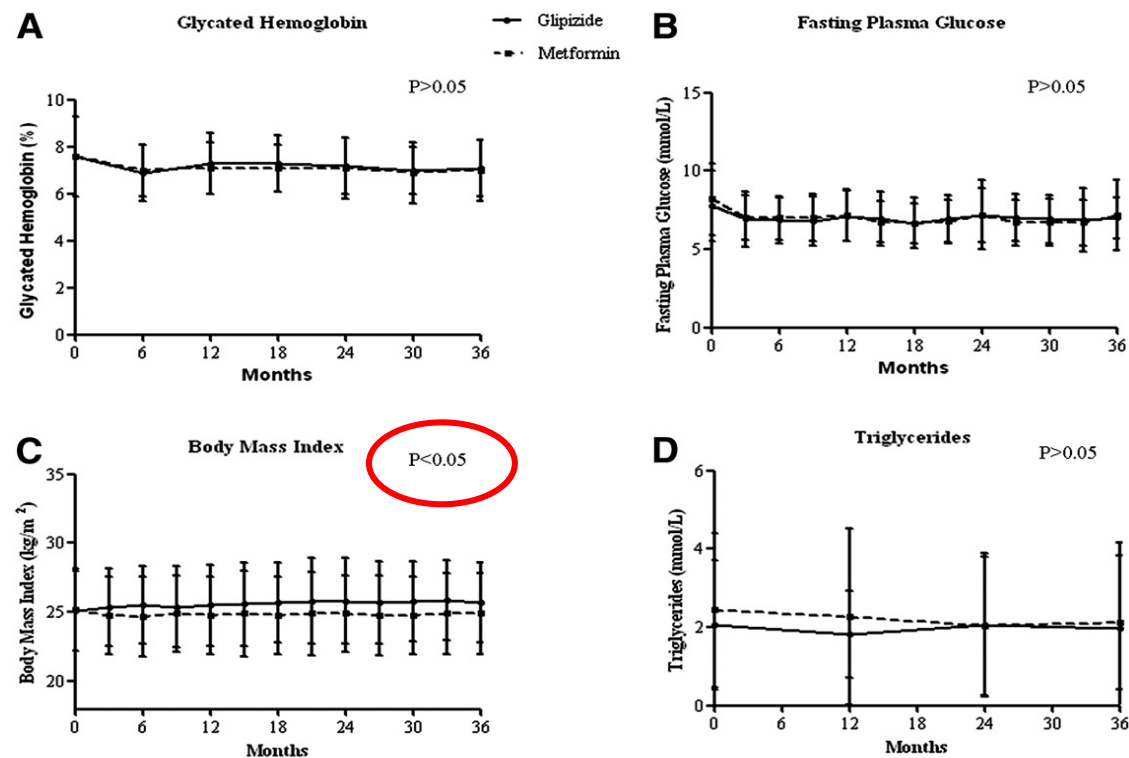
Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease

Study on the Prognosis and Effect of Antidiabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease (SPREAD-DIMCAD)

Étude multicentrique chinoise randomisée metformine 1,5g/j versus glipizide 30 mg/j

Prévention secondaire, 150 patients X2
Traitement pendant 3 ans, suivi 5 ans

Objectif glycémique HbA1c < 7%
Critère de jugement: composite evt CV



Variable	Hazard Ratio	95% Confidence Interval
Medications		
Glipizide	1.00	
Metformin	0.54	0.30 – 0.90
Age	1.03	1.00 – 1.06
Male	0.73	0.27 – 1.93
Duration of diabetes	0.98	0.86 – 1.08
Duration of CAD	0.98	0.92 – 1.05
Smoking history	1.07	0.81 – 1.40

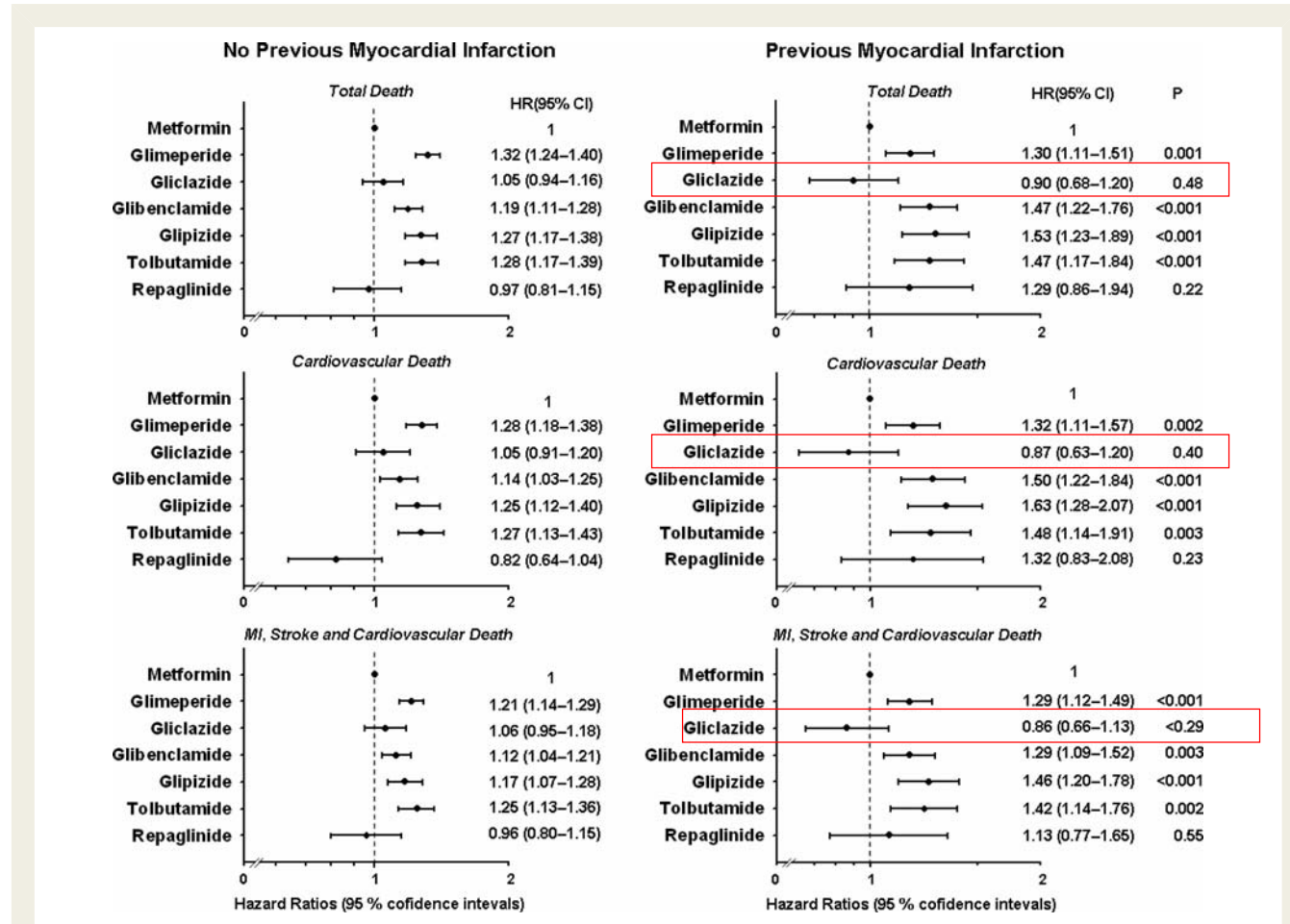
RESULTS: At the end of study drug administration, both groups achieved a significant decrease in the level of glycated hemoglobin (7.1% in the glipizide group and 7.0% in the metformin group). At a median follow-up of 5.0 years, 91 participants had developed 103 primary end points. Intention-to-treat analysis showed an adjusted hazard ratio (HR) of 0.54 (95% CI 0.30-0.90; P = 0.026) for the composites of cardiovascular events among the patients that received metformin, compared with glipizide. The secondary end points and adverse events were not significantly different between the two groups.

CONCLUSIONS: Treatment with metformin for 3 years substantially reduced major cardiovascular events in a median follow-up of 5.0 years compared with glipizide. Our results indicated a potential benefit of metformin therapy on cardiovascular outcomes in high-risk patients.

Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study

Registre danois

Instauration ttt ADO entre 1997-2006
Médiane de suivi 3 ans

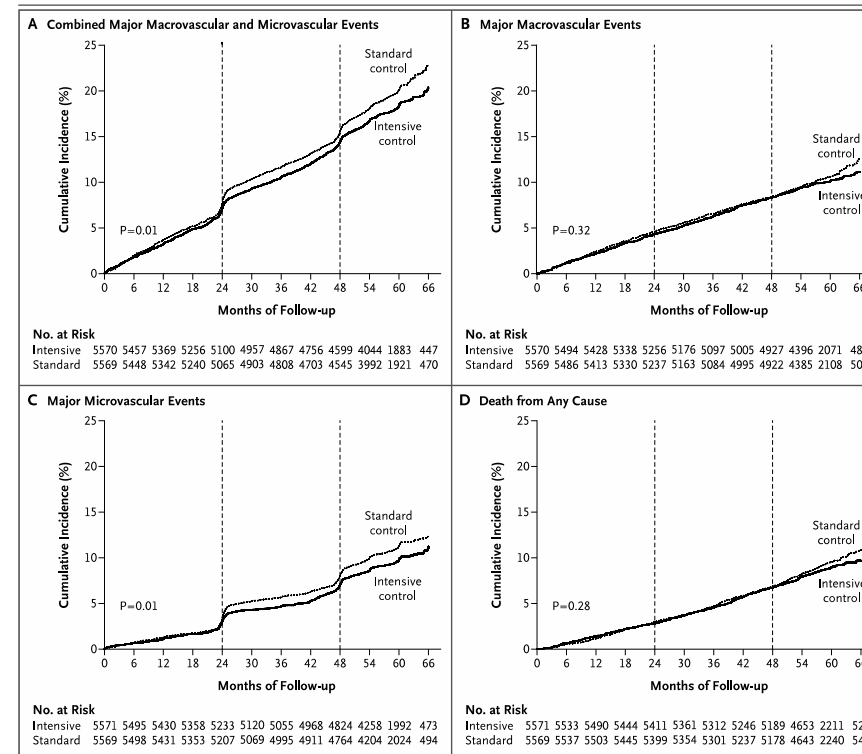


Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

The ADVANCE Collaborative Group*

Etude prospective randomisée 2X2
Ttt intensif Diamicon HbA1c <6,5%
Suivi 5 ans

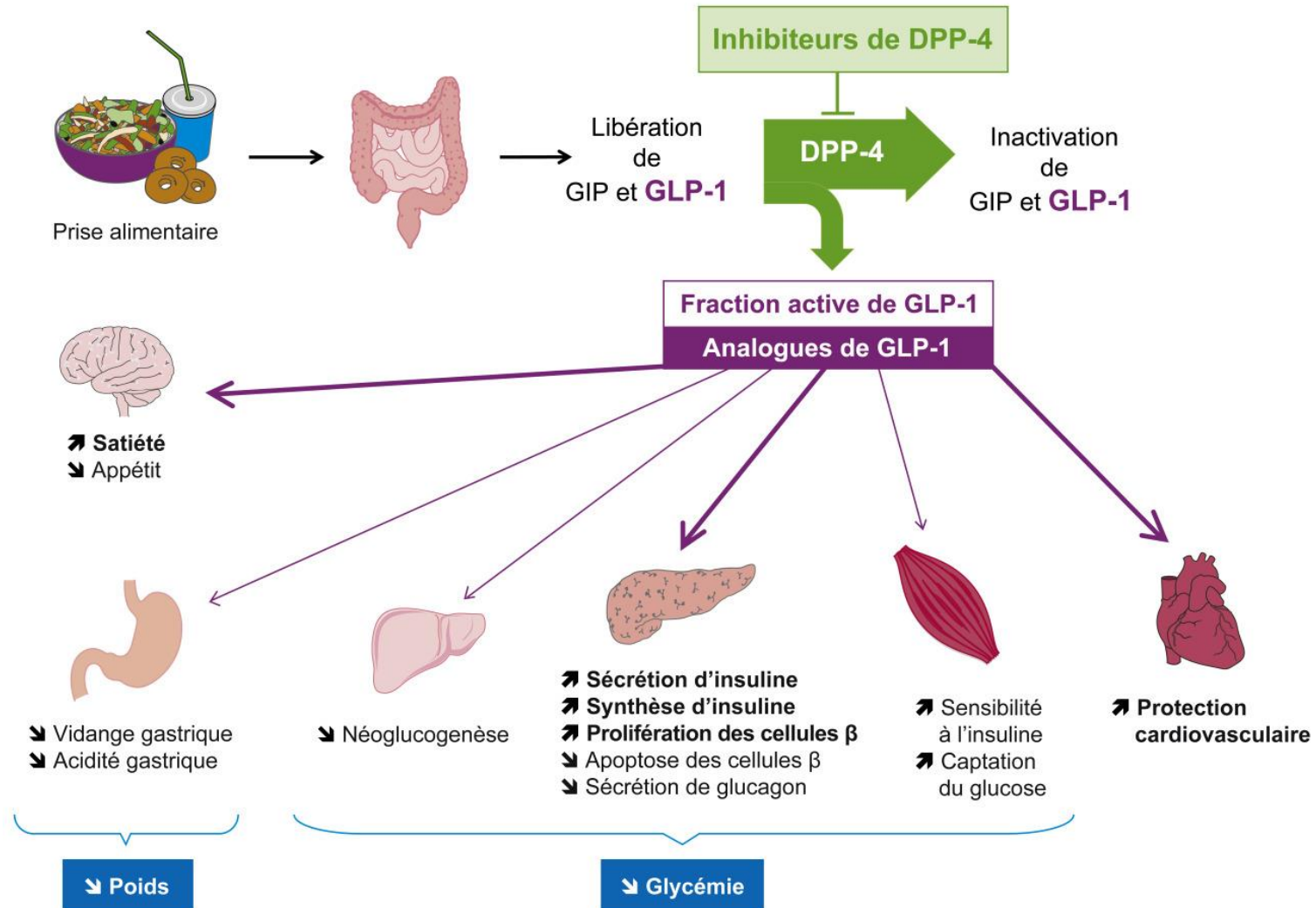
Ttt conventionnel HbA1c 7,3%



Et depuis...



Incrétines



Glucagon-like peptide-1 agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor cardiovascular clinical trials

Clinical Trial	Methods	Sample Size (N)	Drug	Class	Start Date of Trial	Clinical Trial Identifier*
TECOS	Randomized, placebo-controlled trial to evaluate CV outcomes in patients with T2D and inadequate glycemic control	14,000	Sitagliptin	DPP-4	December 2008	NCT00790205
EXAMINE	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate CV outcomes after treatment with alogliptin in addition to standard of care in patients with T2D and ACS	6,000	Alogliptin	DPP-4	September 2009	NCT00968708
SAVOR TIMI-53	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV trial to evaluate the effect of saxagliptin on the incidence of CV death, myocardial infarction, or ischemic stroke in patients with T2D	16,500	Saxagliptin	DPP-4	April 2010	NCT01107886
EXSCEL	Randomized, placebo-controlled trial to evaluate CV outcomes after treatment with exenatide weekly in patients with T2D	12,000	Exenatide	GLP1	June 2010	NCT0144338
ELIXA	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate CV outcomes during treatment with lixisenatide in patients with T2D after ACS	6,000	Lixisenatide	GLP1	June 2010	NCT01147250
LEADER	International multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the long-term effects of liraglutide on CV events	9,000	Liraglutide	GLP1	November 2010	NCT01179048

ORIGINAL ARTICLE

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis
in Myocardial Infarction (TIMI) 53*

SAVOR-TIMI 53

La méthodologie

SAVOR-TIMI 53: étude multicentrique (27 pays, ++ Amérique Nord et Europe Ouest) , randomisée, double aveugle sur 2,1ans, 16 496 patients DT2 inclus 2010-2011.
Randomisation Saxagliptine 5 mg (ou 2.5 mg si [GFR] \leq 50 ml/min) versus placebo.
Ttt en plus du ttt habituel
Etude phase 4.

Inclusion si patients diabétiques de type 2, HbA1c entre 6.5%-12.0%, et soit atcd mal CV soit association de plusieurs FDR CV.

Critères de jugement:

- principal= critère CV combiné comprenant les décès de cause cardiovasculaire, l'IDM non mortel ou l'AVC non mortel
- secondaire= chaque critère pris isolément + hospitalisation pour IC, revascularisation coronaire ou angor instable.

Les résultats

Age moyen 65 ans
Hommes 67%
Durée DT2 11,9 ans
HbA1c 8,4%+/-1,4

Traitement:

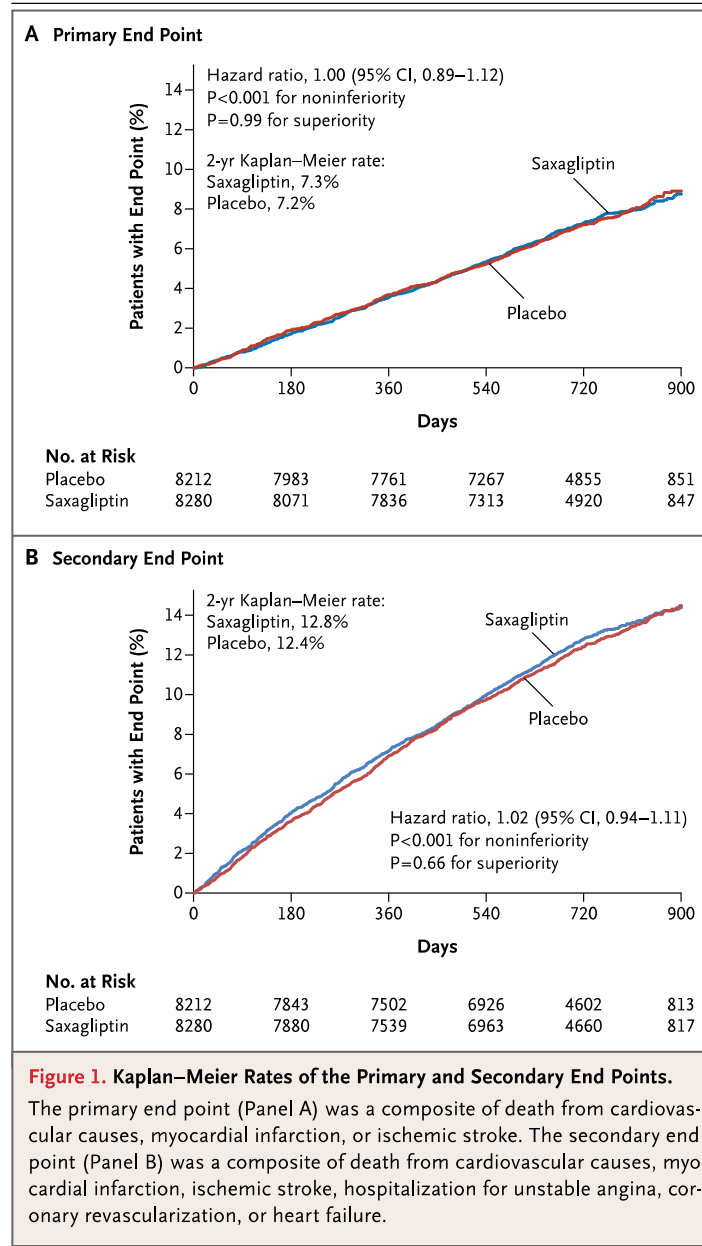
5% DT2 non traités
41% sous insuline +/-ADO
80% sous statines/anti-HTA
et antiagrégants

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Saxagliptin (N=8280)	Placebo (N=8212)
Age		
Mean — yr	65.1±8.5	65.0±8.6
≥75 yr — no. (%)	1169 (14.1)	1161 (14.1)
Female sex — no. (%)	2768 (33.4)	2687 (32.7)
White race — no. (%)†	6241 (75.4)	6166 (75.1)
Hispanic ethnic group — no. (%)†	1778 (21.5)	1763 (21.5)
Weight‡		
Mean — kg	87.7±18.7	88.1±19.4
≥80 kg — no. (%)	5291 (63.9)	5265 (64.2)
Body-mass index§		
Mean	31.1±5.5	31.2 ±5.7
≥30 — no. (%)	4446 (53.7)	4370 (53.4)
Duration of diabetes — yr¶		
Median	10.3	10.3
Interquartile range	5.2–16.7	5.3–16.6
Established atherosclerotic disease — no. (%)	6494 (78.4)	6465 (78.7)
Hypertension — no. (%)	6725 (81.2)	6767 (82.4)
Dyslipidemia — no. (%)	5895 (71.2)	5844 (71.2)
Prior myocardial infarction — no. (%)	3147 (38.0)	3090 (37.6)
Prior heart failure — no. (%)	1056 (12.8)	1049 (12.8)
Prior coronary revascularization — no. (%)	3566 (43.1)	3557 (43.3)
Glycated hemoglobin 		
Mean — %	8.0±1.4	8.0±1.4
Distribution — no. (%)		
<6.5%	590 (7.3)	673 (8.3)
6.5 to <7.0%	1442 (17.7)	1414 (17.5)
7.0 to <8.0%	2759 (33.9)	2657 (32.9)
8.0 to <9.0%	1577 (19.4)	1562 (19.4)
≥9%	1761 (21.7)	1764 (21.9)

Prévention CV secondaire dans 80%

Les résultats



Les résultats

Table 2. Prespecified Clinical End Points.*

End Point	Saxagliptin (N=8280) <i>no. (%)</i>	Placebo (N=8212) <i>no. (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke: primary efficacy end point	613 (7.3)	609 (7.2)	1.00 (0.89–1.12)	0.99
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization: secondary efficacy end point	1059 (12.8)	1034 (12.4)	1.02 (0.94–1.11)	0.66
Death from any cause	420 (4.9)	378 (4.2)	1.11 (0.96–1.27)	0.15
Death from cardiovascular causes	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
Myocardial infarction	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hospitalization for unstable angina	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hospitalization for heart failure	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hospitalization for coronary revascularization	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dl (530 μmol/liter)	194 (2.2)	178 (2.0)	1.08 (0.88–1.32)	0.46
Hospitalization for hypoglycemia	53 (0.6)	43 (0.5)	1.22 (0.82–1.83)	0.33

* Event rates and percentages are 2-year Kaplan–Meier estimates.

ORIGINAL ARTICLE

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

Etude EXAMINE, Vipidia*
Etude randomisée Alogliptine *versus* placebo
Patients DT2, HbA1c: 6.5%-11.0%, *atcd récent de SCA*
Suivi médian 18 mois

Table 3. Major Safety End Points.

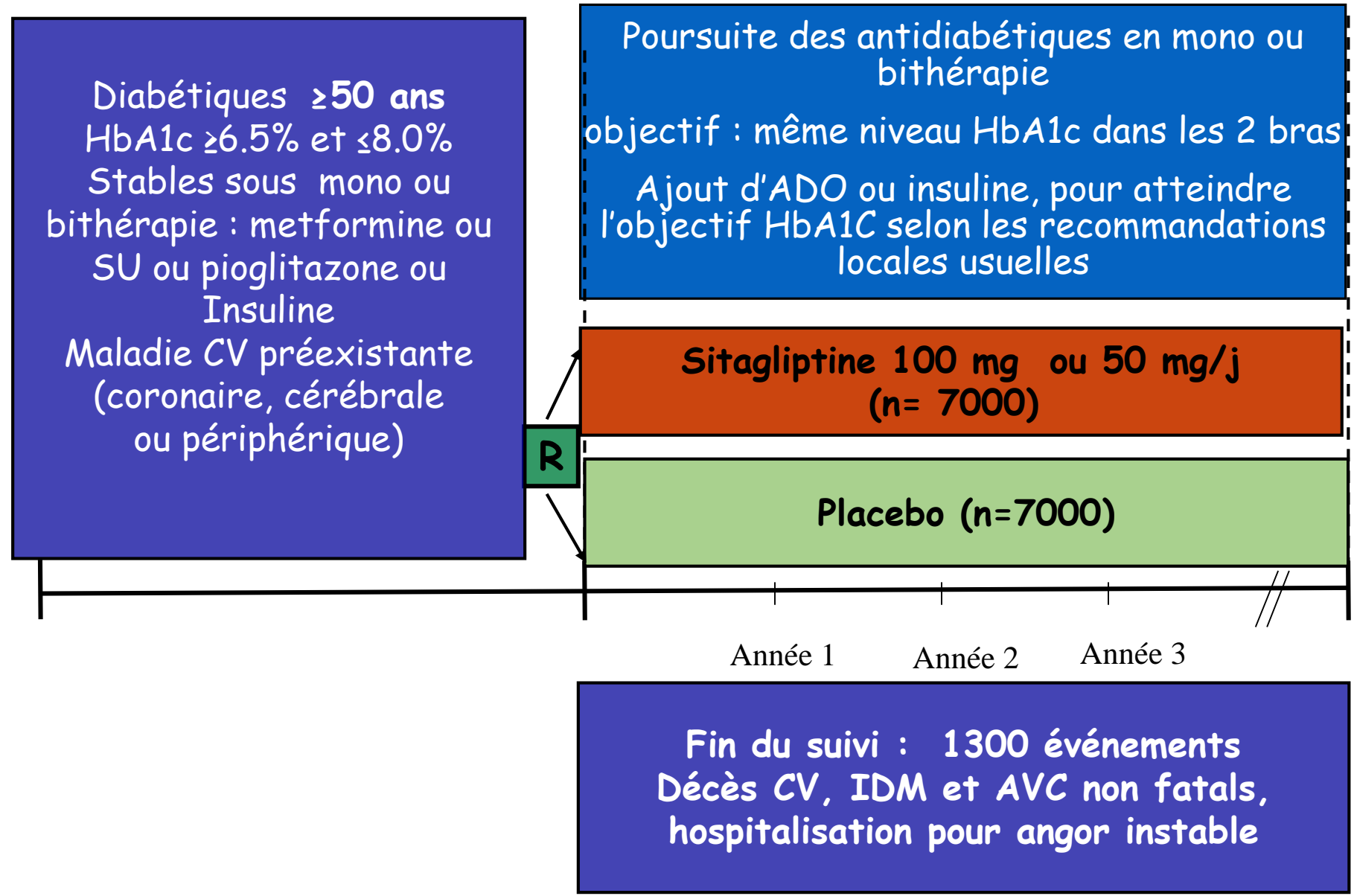
End Point	Placebo (N=2679)	Alogliptin (N=2701)	Hazard Ratio for Alogliptin Group (95% CI)	P Value*
	<i>no. (%)</i>			
Primary end point†	316 (11.8)	305 (11.3)	0.96 (≤ 1.16)‡	0.32
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	111 (4.1)	89 (3.3)	0.79 (0.60–1.04)	0.10
Nonfatal myocardial infarction	173 (6.5)	187 (6.9)	1.08 (0.88–1.33)	0.47
Nonfatal stroke	32 (1.2)	29 (1.1)	0.91 (0.55–1.50)	0.71
Principal secondary end point§	359 (13.4)	344 (12.7)	0.95 (≤ 1.14)‡	0.26
Other end points				
Death from any cause	173 (6.5)	153 (5.7)	0.88 (0.71–1.09)	0.23
Death from cardiovascular causes¶	130 (4.9)	112 (4.1)	0.85 (0.66–1.10)	0.21

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Jennifer B. Green, M.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D.,
John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S.,
Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D.,
Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc.,
Michael J. Pencina, Ph.D., Eberhard Standl, M.D., Ph.D., Peter P. Stein, M.D.,
Shailaja Suryawanshi, Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D.,
Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Rury R. Holman, M.B., Ch.B.,
for the TECOS Study Group*

Design étude TECOS

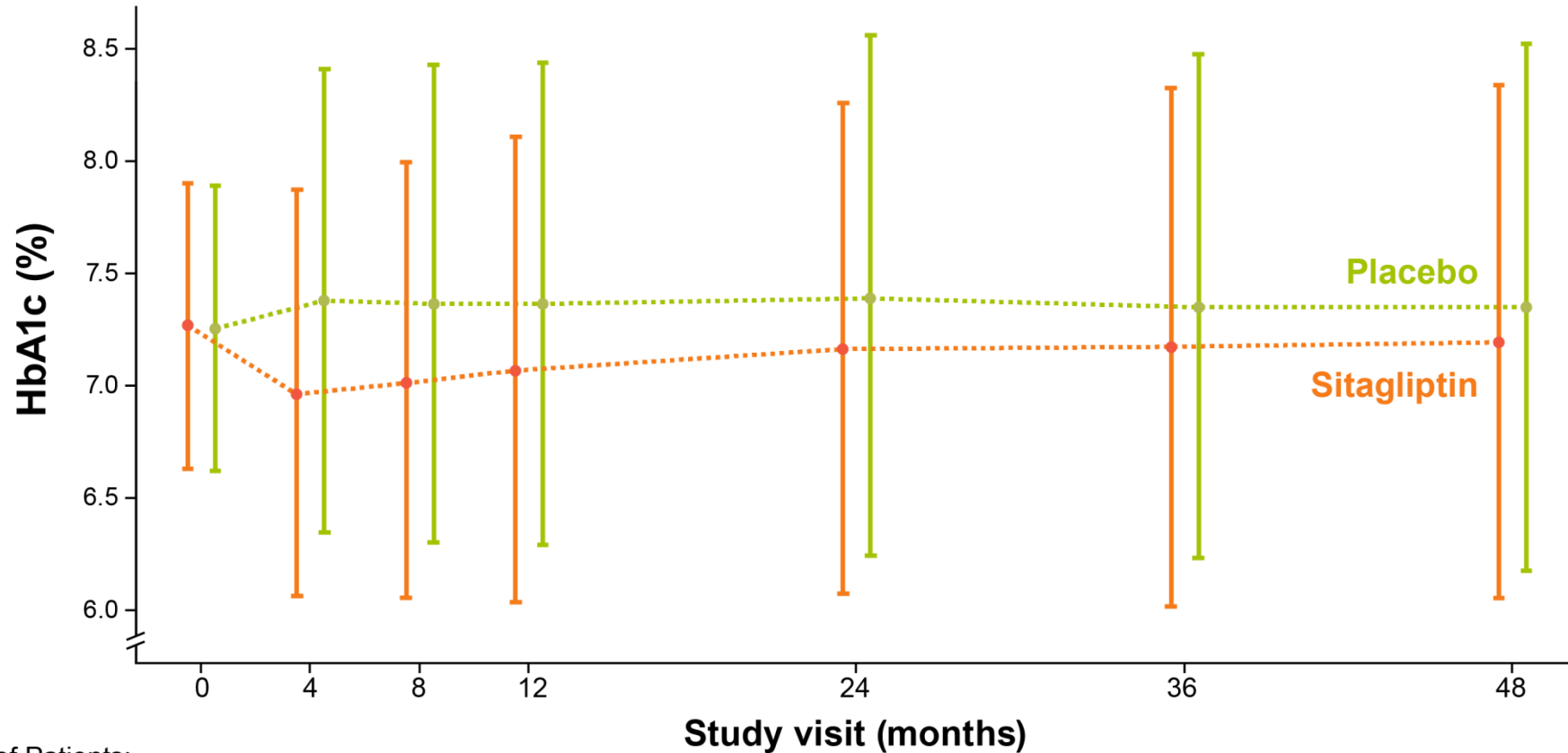


Caractéristiques des patients

	Sitagliptine n=7332	Placebo n=7339
Age (ans)	65.4 ± 7.9	65.5 ± 8.0
Ancienneté du diabete (ans)	11.6 ± 8.1	11.6 ± 8.1
HbA1c (%)	7.2 ± 0.5	7.2 ± 0.5
Antcd d'Insuffisance Cardiaque (EXAMINE: 28% ; SAVOR: 13%)	1303 (17.8%)	1340 (18.3%)
IMC (kg/m ²)	30.2 ± 5.6	30.2 ± 5.7
DFG (mL/min/1.73 m ²)*	74.9 ± 21.3	74.9 ± 20.9

Contrôle glycémique

Différence : - 0.29% (-0.32, -0.27), p<0.0001

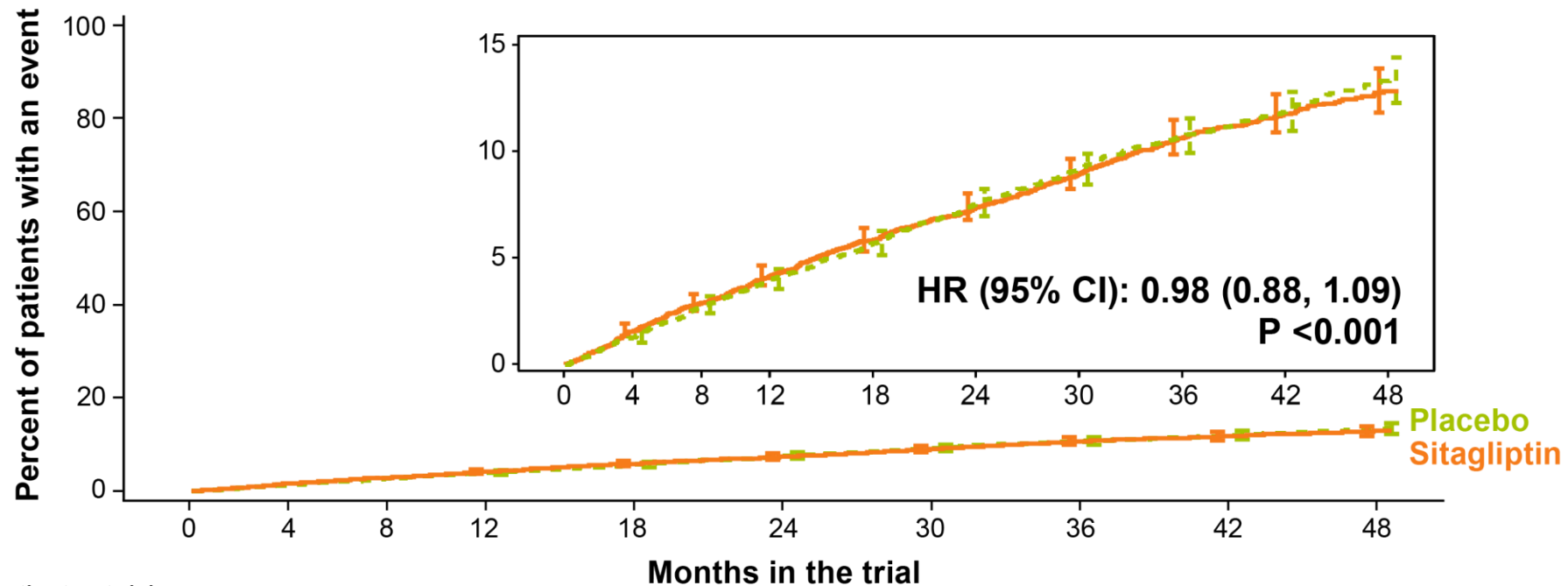


of Patients:

Sitagliptin	7,325	6,779	6,485	6,454	6,110	3,524	1,434
Placebo	7,331	6,746	6,422	6,390	5,980	3,443	1,386

Critère primaire : événements CV majeurs

Analyse PP pour la non-inferiorité



Patients at risk:

Sitagliptin	7,257	6,857	6,519	6,275	5,931	5,616	3,919	2,896	1,748	1,028
Placebo	7,266	6,846	6,449	6,165	5,803	5,421	3,780	2,743	1,690	1,005

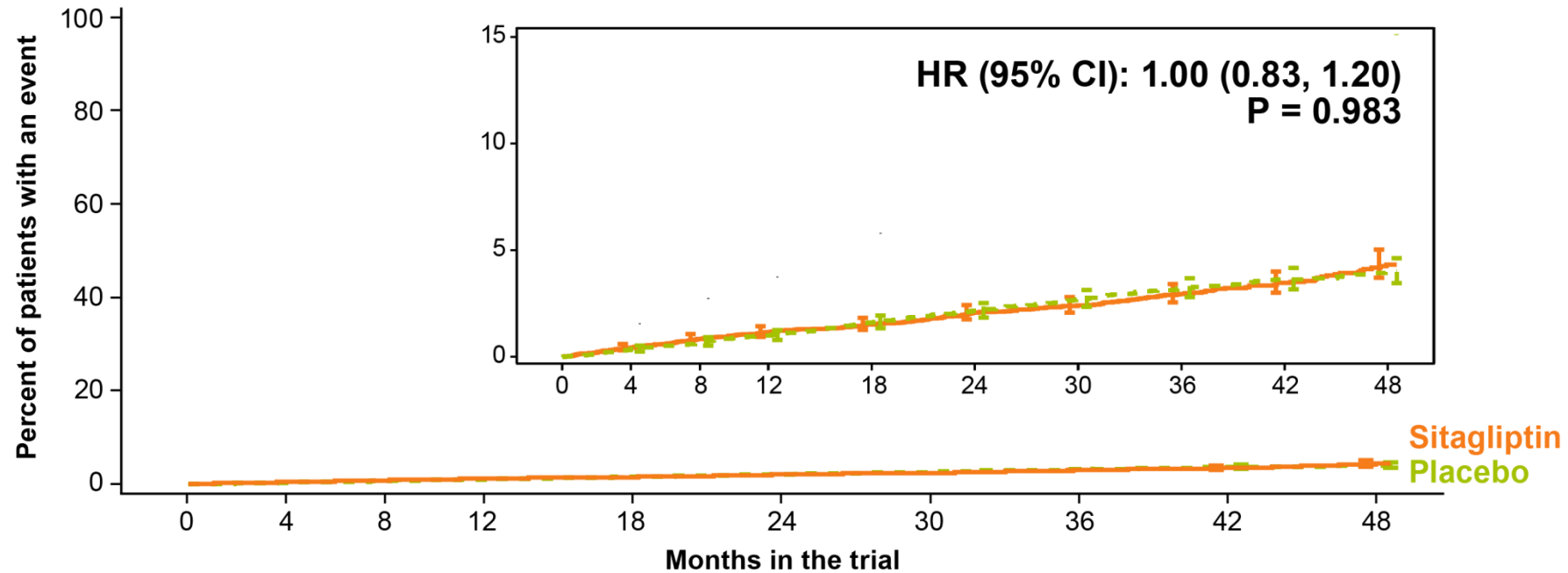
* CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina

Mortalité toute cause

	Sitagliptine n=7332	Placebo n=7339
Mortalité toute cause	547 (7.5%)	537 (7.3%)
	2.48 <i>per</i> 100 pyrs	2.45 <i>per</i> 100 pyrs
	HR=1.01 (0.90, 1.14), p=0.88	
Non cardiovasculaire	167 (2.3%)	171 (2.3%)
Inconnue*	109 (1.5%)	107 (1.5%)
Cardiovasculaire		
• Mort subite	72 (1.0%)	73 (1.0%)
• Infarctus du myocarde	21 (0.3%)	27(0.4%)
• Insuffisance cardiaque	28 (0.4%)	35 (0.5%)
• AVC	29 (0.4%)	36 (0.5%)
• Autre CV	8 (0.1%)	5 (0.1%)
• Presumée cardiovasculaire	113 (1.5%)	83 (1.1%)

Hospitalisation pour Insuffisance cardiaque

Analyse en ITT



Patients at risk:

Sitagliptin	7,332	7,189	7,036	6,917	6,780	6,619	4,728	3,515	2,175	1,324
Placebo	7,339	7,204	7,025	6,903	6,712	6,549	4,599	3,443	2,131	1,315

CONCLUSIONS

Among patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, adding sitagliptin to usual care did not appear to increase the risk of major adverse cardiovascular events, hospitalization for heart failure, or other adverse events. (Funded by Merck Sharp & Dohme; TECOS ClinicalTrials.gov number, NCT00790205.)

ORIGINAL ARTICLE

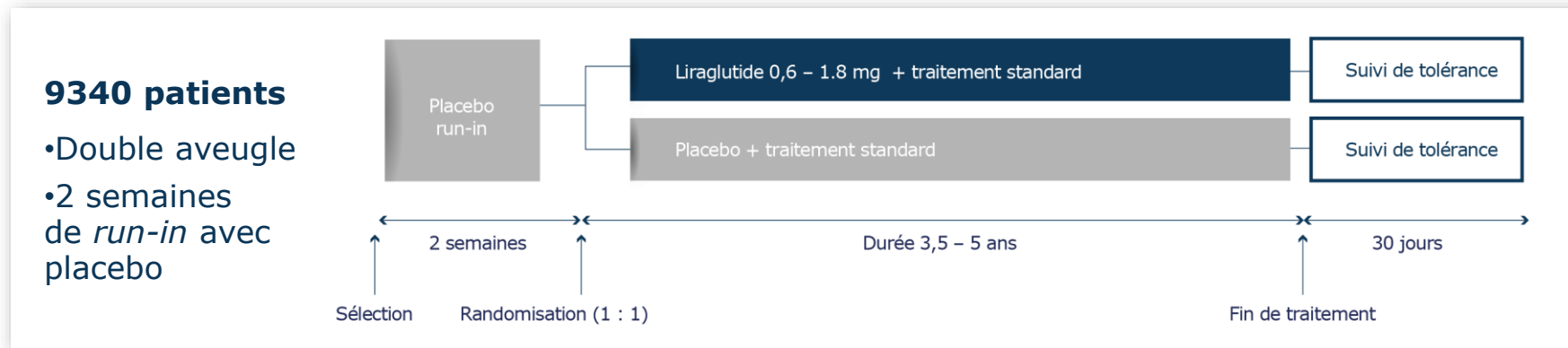
Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D.,
Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D.,
Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D.,
Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D.,
William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D.,
Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER
Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

Etude de sécurité cardiovasculaire

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du Liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

• Design de l'étude



Principaux critères d'inclusion

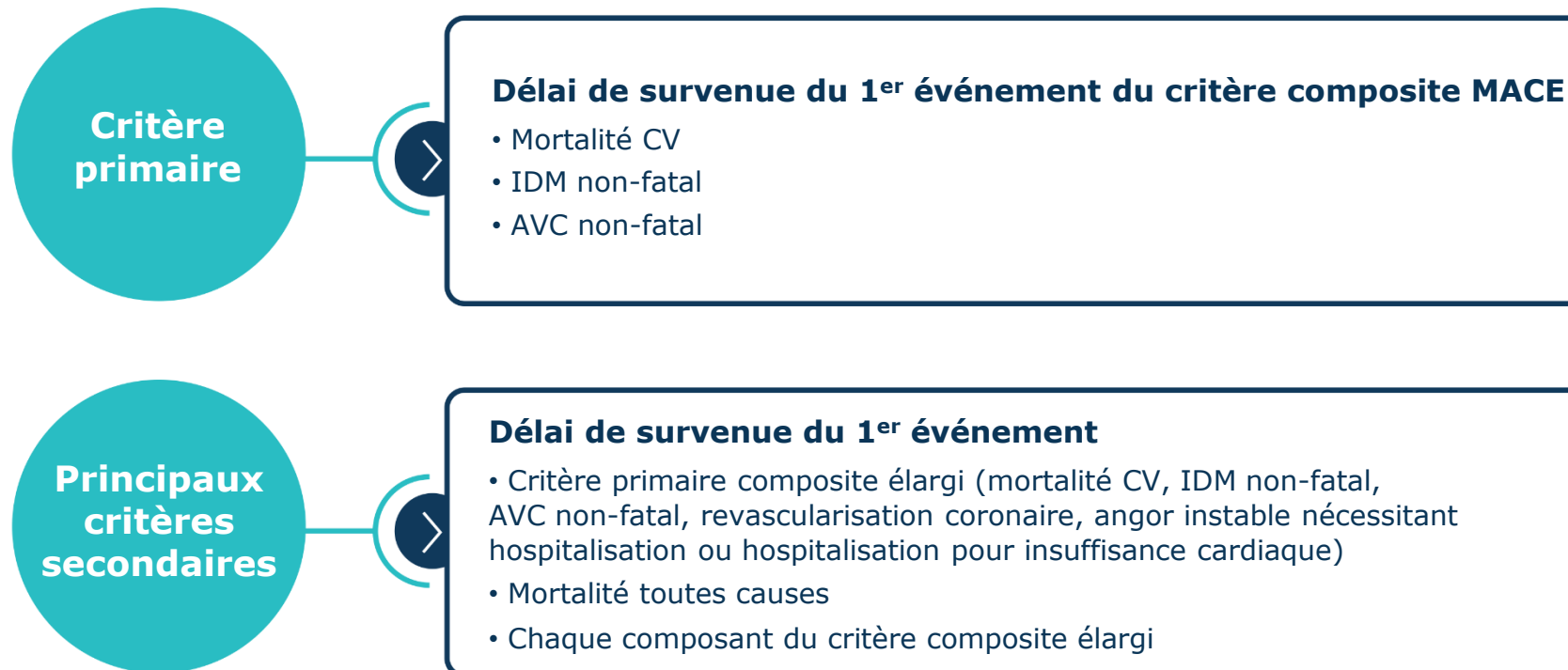
- DT2, HbA1c $\geq 7,0\%$
- Naïfs de traitement ; sous ADOs et/ou basale/prémix
- Âge ≥ 50 ans et maladie CV avérée ou maladie rénale chronique
- ou**
- Âge ≥ 60 ans et au moins un facteur de risque CV

Principaux critères d'exclusion

- DT1
- Utilisation d'agonistes du GLP-1, IDPP-4, pramlintide ou insuline rapide
- Antécédents personnels ou familiaux de NEM-2 ou CMT

Etude LEADER : sécurité cardiovasculaire du Liraglutide chez les patients DT2 à haut risque CV

• Critères primaire et secondaires



Etude LEADER

	Traitement/Recommandations
Contrôle glycémique	<ul style="list-style-type: none">• HbA1c < 7,0% (individualisée selon le patient)• Si > 7,0%, mesure additionnelle de HbA1c après 3 mois• Si HbA1c toujours > 7,0%, l'intensification du traitement était recommandé
Thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none">• Les MHD et la metformine étaient considérées comme le traitement de 1^{ère} ligne dans la plupart de pays participants• Traitement d'intensification : TZDs, SUs, inhibiteurs des alpha-glucosidases, intensification selon les RCP locaux (iDPP-4 et autres traitements incrétinomimétiques étaient non autorisés)• Insulinothérapie : selon les recommandations locales, incluant l'insuline basale, basal/bolus, premix, et insuline prandiale
Pression artérielle	<ul style="list-style-type: none">• Cible : 130/80 mmHg
Antihypertenseurs	<ul style="list-style-type: none">• 1^{ère} ligne : IEC ou ARA II• Selon les besoins individuels : inhibiteurs Ca²⁺, diurétiques, autres
Lipides	<ul style="list-style-type: none">• Cible LDL : < 100 mg/dL (< 70 mg/dL si patients en prévention II^{aire})• Statines : recommandées pour tous les patients• Traitements de 2^{ème} ligne: à la discrétion des investigateurs
Anti-agrégants plaquettaires	<ul style="list-style-type: none">• Aspirine ou Clopidogrel (si aspirine non tolérée) pour les patients en prévention II^{aire} (IDM, AVC, ou revascularisation)

Etude LEADER :

Caractéristiques initiales des patients

	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)
Homme, N (%)	3 011 (64,5)	2 992 (64,0)
Age, année	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Durée de diabète, année	12,8 ± 8,0	12,9 ± 8,1
Région géographique		
Europe	1 639 (35,1)	1 657 (35,5)
Amérique du nord	1 401 (30,0)	1 446 (31,0)
Asie	360 (7,7)	351 (7,5)
Autres	1 268 (27,2)	1 218 (26,1)
HbA_{1c}, %	8,7 ± 1,6	8,7 ± 1,5
IMC, kg/m²	32,5 ± 6,3	32,5 ± 6,3
Poids, kg	91,9 ± 21,2	91,6 ± 20,8
Pression artérielle systolique, mmHg	135,9 ± 17,8	135,9 ± 17,7
Pression artérielle diastolique, mmHg	77,2 ± 10,3	77,0 ± 10,1
Insuffisance cardiaque*, N (%)	835 (17,9)	832 (17,8)

Etude LEADER :

Profil du risque cardiovasculaire initial (1/2)

	Liraglutide (N = 4 668)	Placebo (N = 4 672)
Maladie CV avérée (âge ≥ 50 ans)	3 831 (82,1)	3 767 (80,6)
IDM antérieur	1 464 (31,4)	1 400 (30,0)
AVC antérieur ou AIT antérieure	730 (15,6)	777 (16,6)
Revascularisation antérieure	1 835 (39,3)	1 803 (38,6)
Sténose > 50%, coronaire, carotide ou artère des extrémités inférieures	1 188 (25,4)	1 191 (25,5)
Coronaropathie documentée	412 (8,8)	406 (8,7)
Ischémie cardiaque asymptomatique documentée	1 241 (26,6)	1 231 (26,3)
Insuffisance cardiaque chronique NYHA II - III	653 (14,0)	652 (14,0)
Maladie rénale chronique	1 185 (25,4)	1 122 (24,0)

Etude LEADER :

Profil du risque cardiovasculaire initial (2/2)

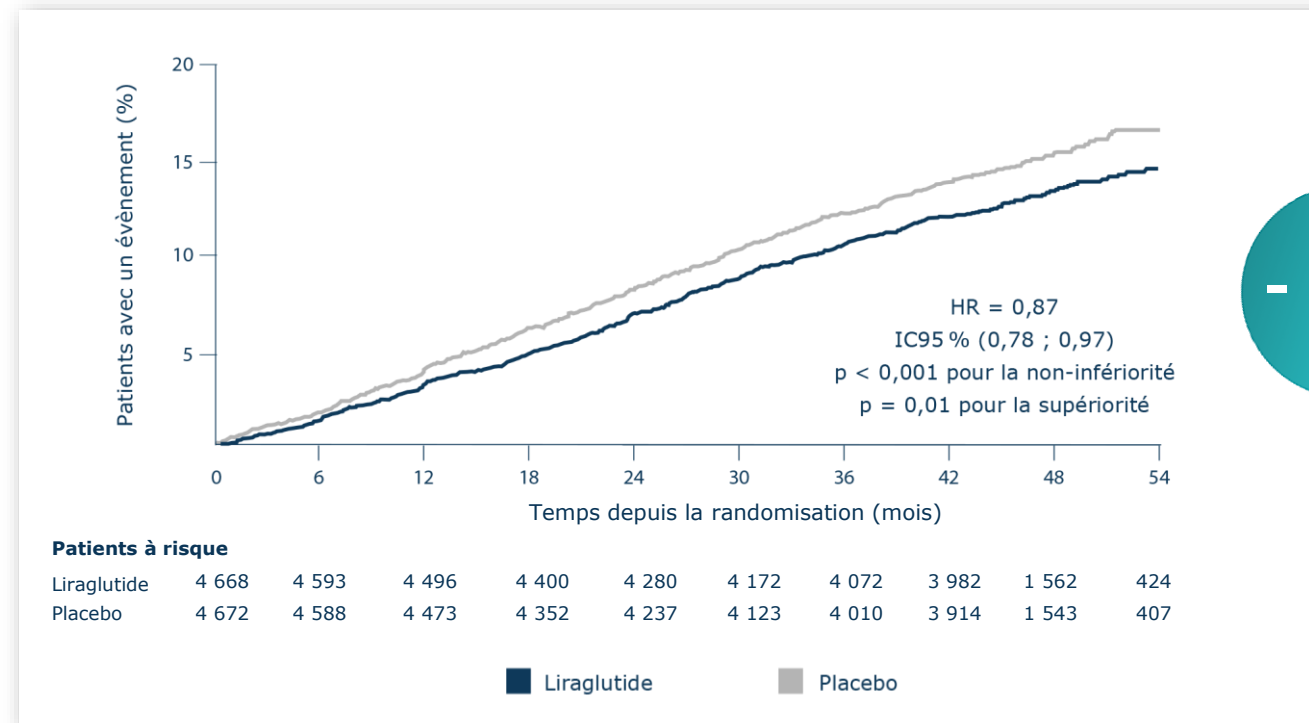
	Liraglutide (N = 4 668)	Placebo (N = 4 672)
Facteurs du RCV (âge ≥ 60 ans)	837 (17,9)	905 (19,4)
Microalbuminurie ou protéinurie	501 (10,7)	558 (11,9)
Hypertension et HVG	248 (5,3)	251 (5,4)
Dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique	203 (4,3)	191 (4,1)
Index de pression systolique < 0,9	110 (2,4)	116 (2,5)

Etude LEADER : Exposition

	Liraglutide	Placebo
Durée médiane d'exposition au traitement (ans)	3,52	
Proportion moyenne du temps passé sous traitement (%)*	84,0	83,0
Suivi médian (ans)	3,84	3,84
Dose quotidienne médiane, IQR et du Liraglutide (mg) [†]	1,78 (1,54 ; 1,79)	-

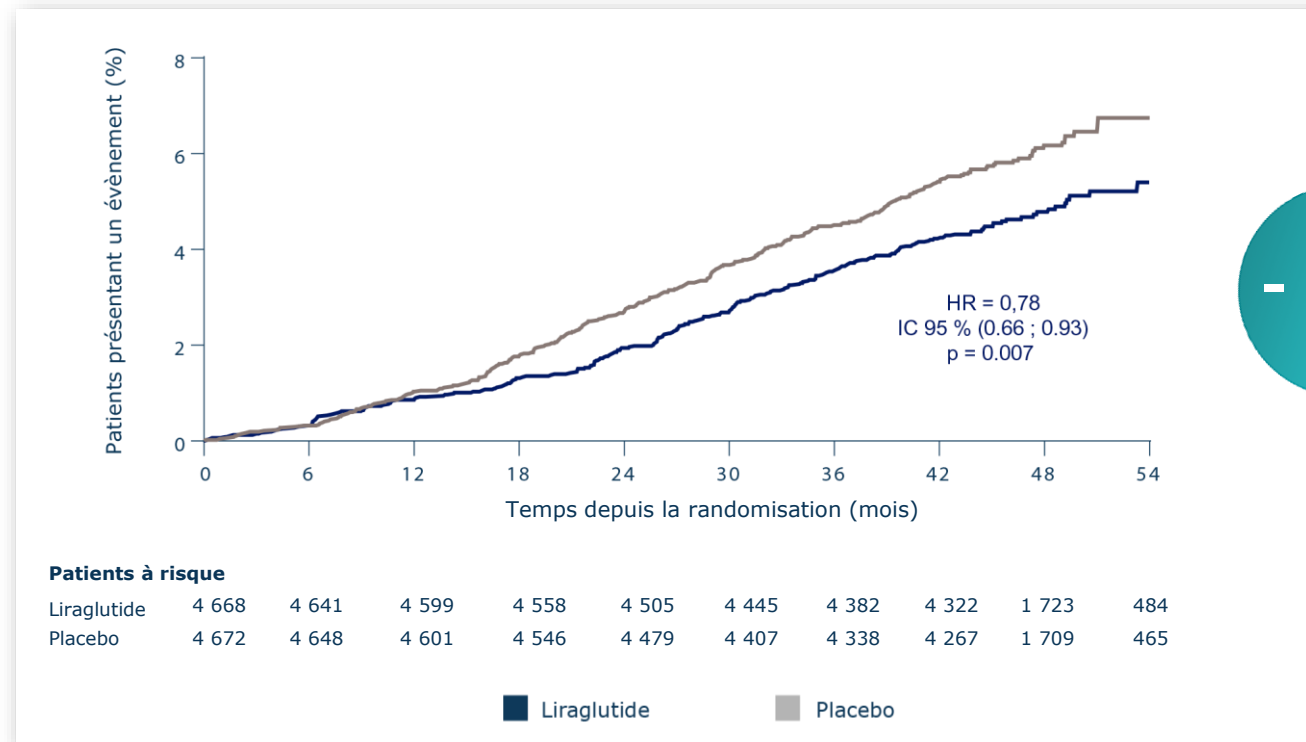
Etude LEADER : résultats

- Critère primaire
 - Mortalité CV, IDM non-fatal, ou AVC non-fatal



Etude LEADER : résultats

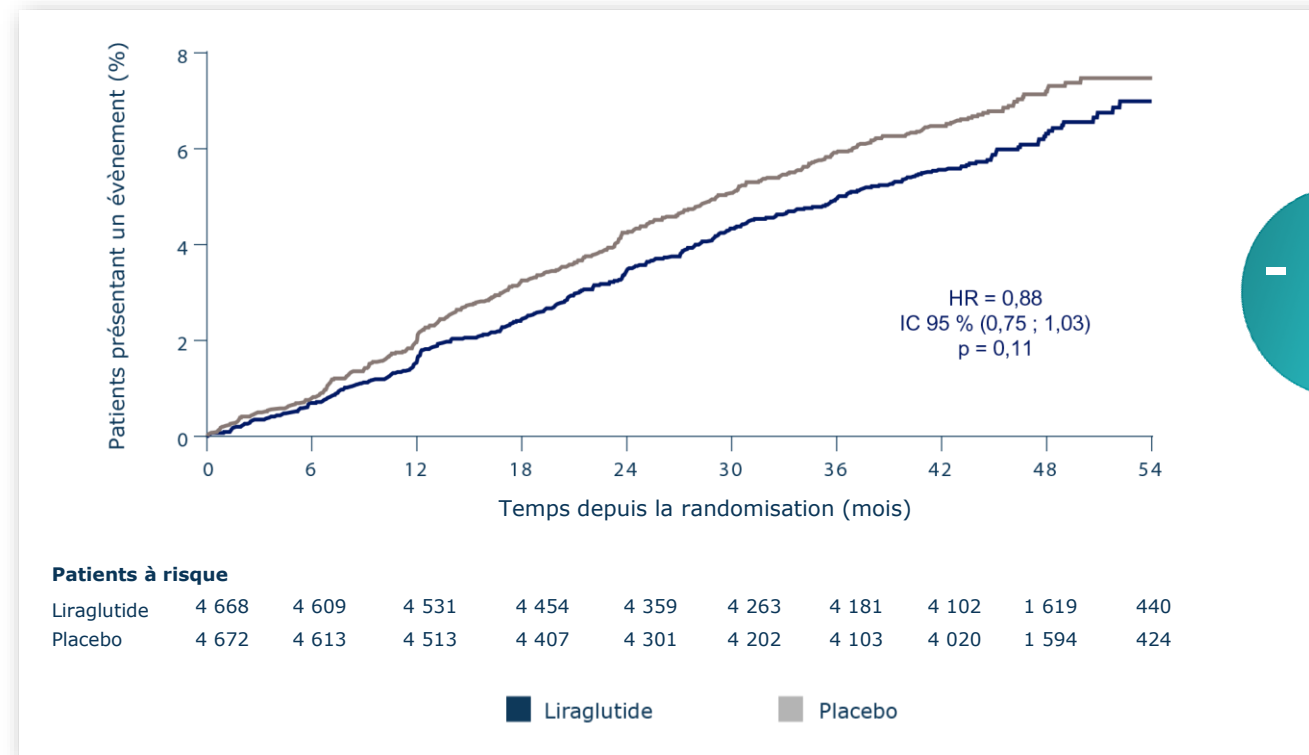
•Mortalité CV



- 22%

Etude LEADER : résultats

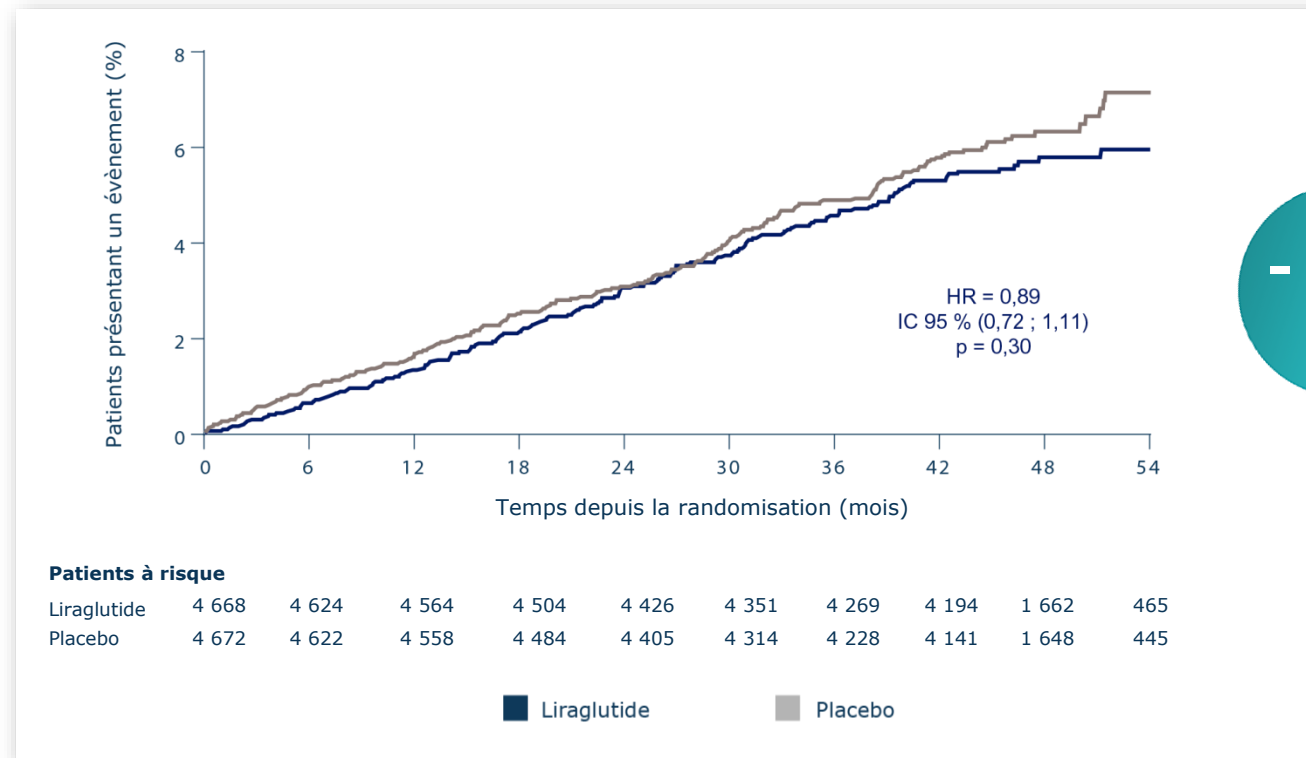
IDM non-fatal



- 12%
ns

Etude LEADER : résultats

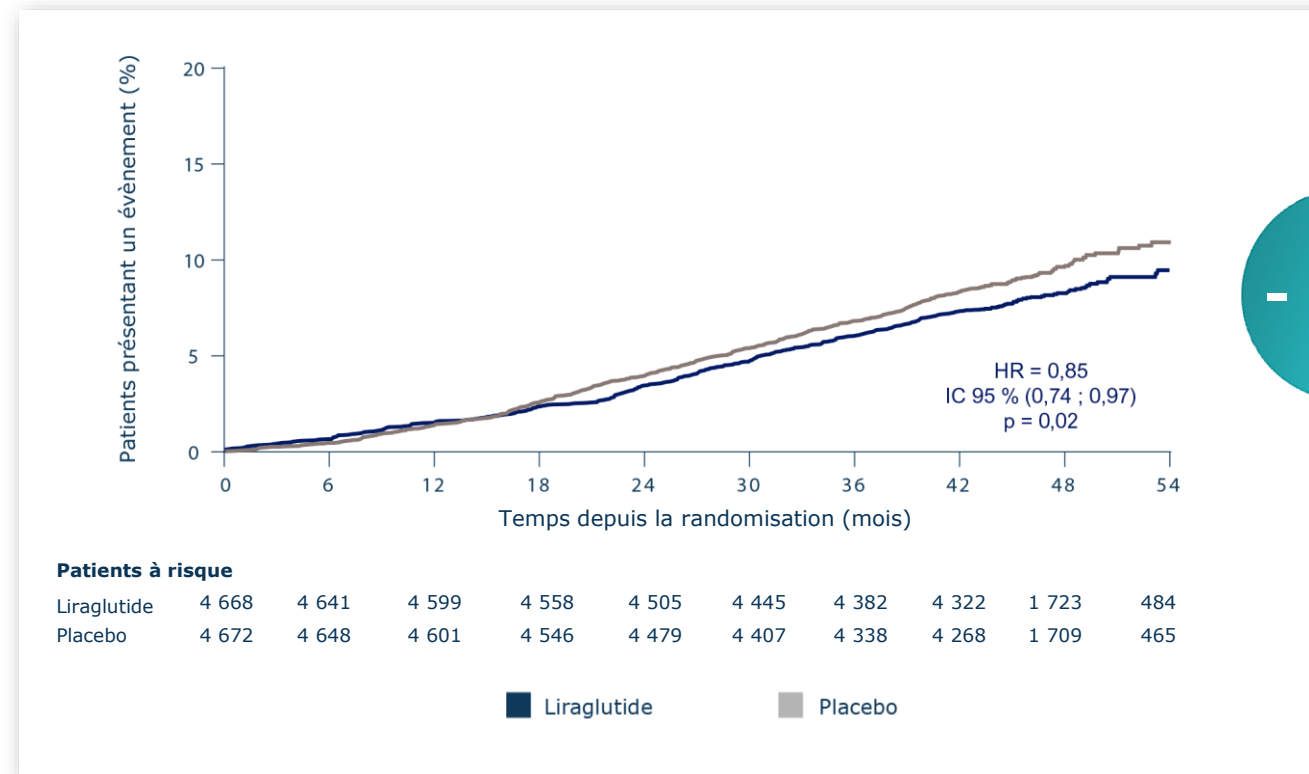
•AVC non-fatal



- 11%
ns

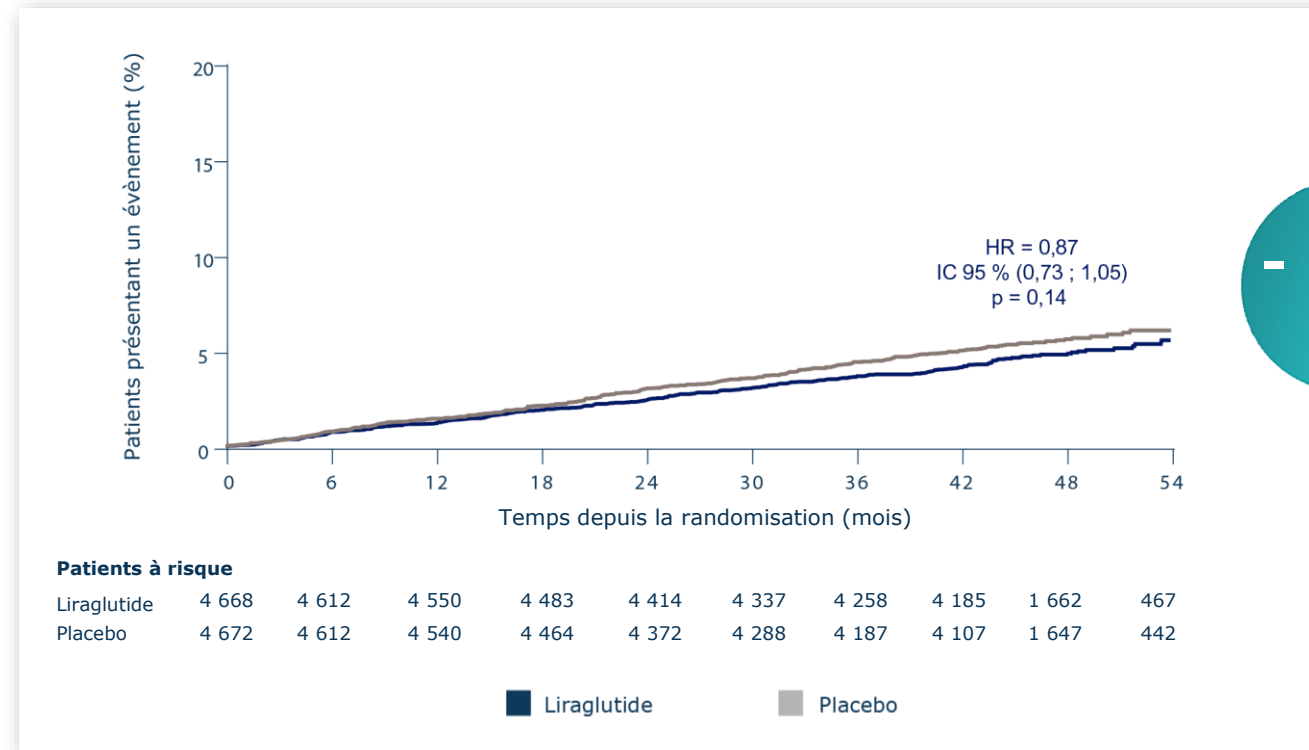
Etude LEADER : résultats

•Mortalité toutes causes



Etude LEADER : résultats

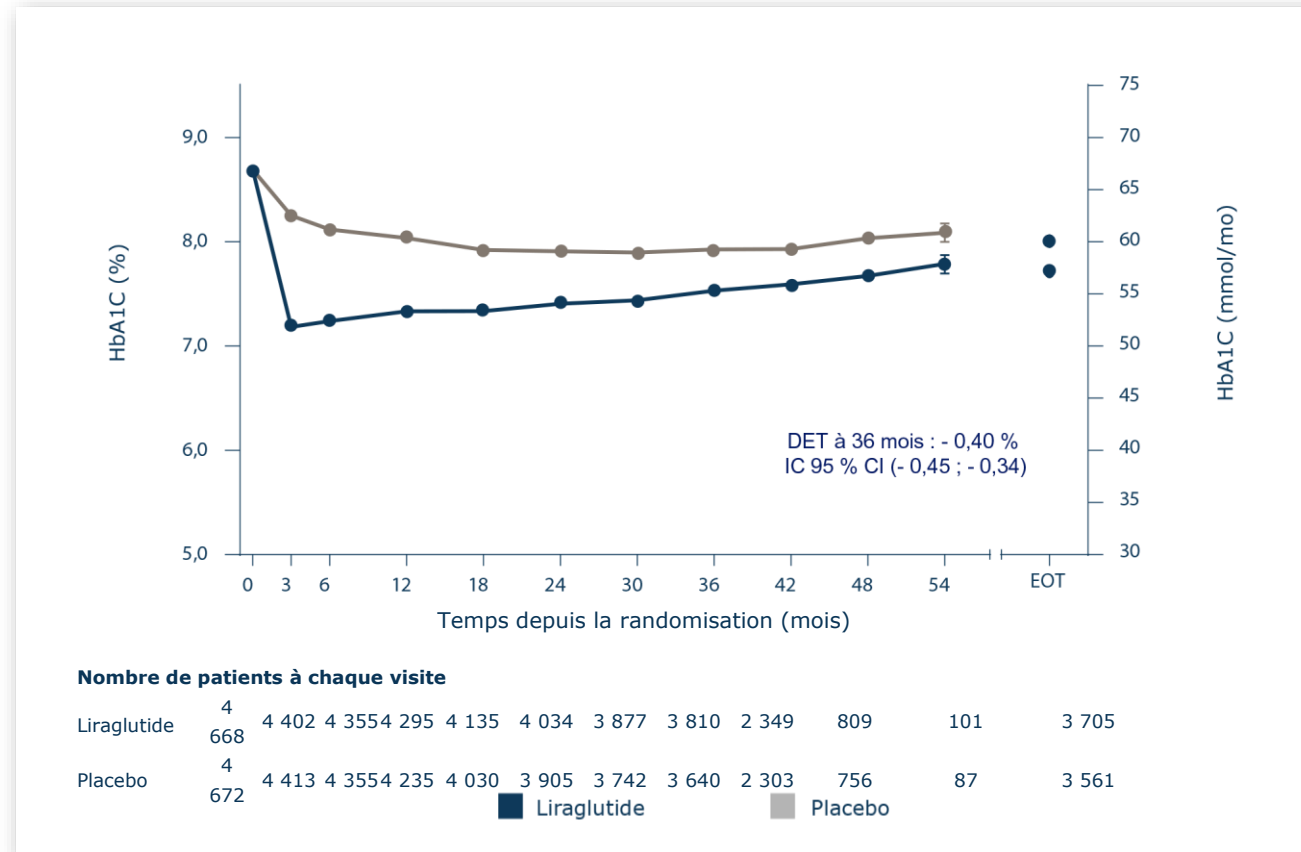
•Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



- 13%
ns

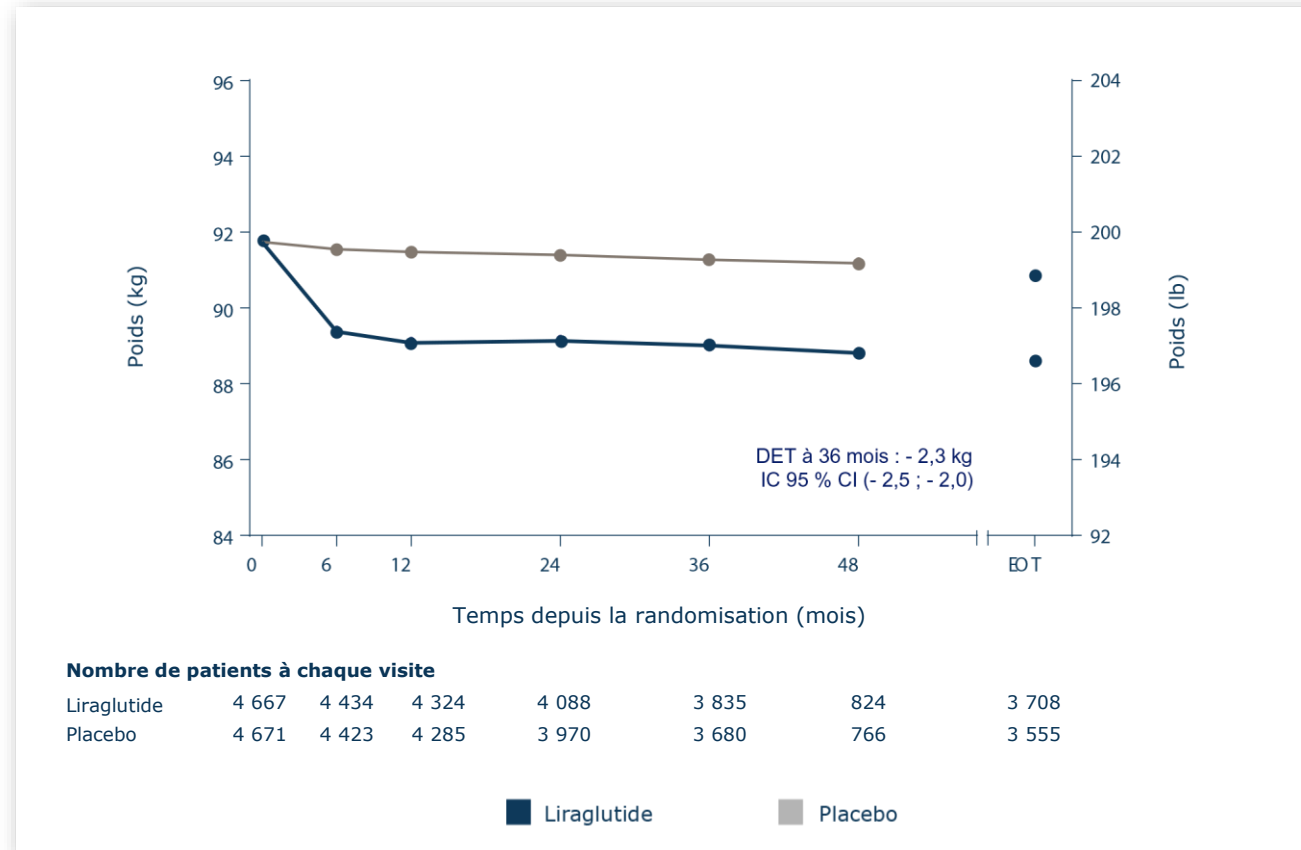
Etude LEADER : résultats

• Résultat sur l'HbA1c



Etude LEADER : résultats

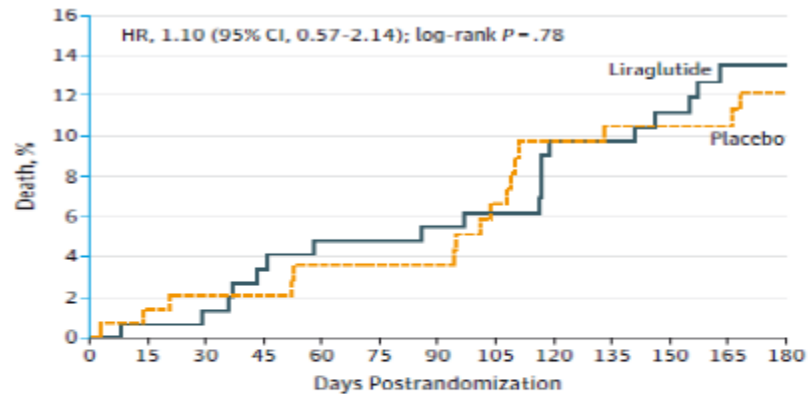
•Résultat sur le poids



Etude FIGHT : introduction du liraglutide chez le patient insuffisant cardiaque au décours d'une décompensation

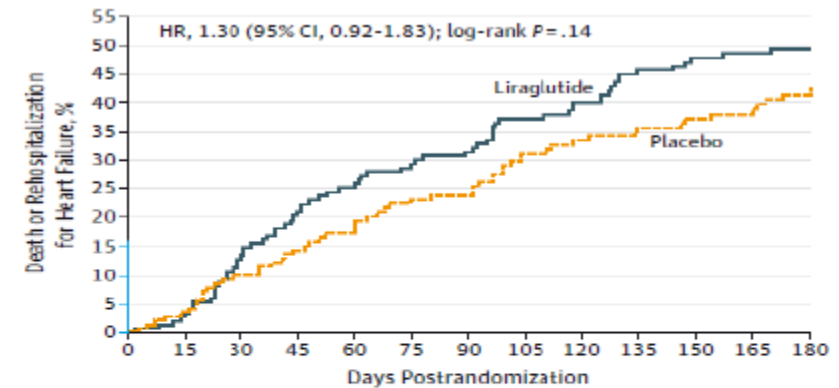
- 300 sujets insuffisants cardiaques hospitalisés pour décompensation
- 60 ans, IMC 33 kg/m², FEVG 26%, 50% ACFA, 60% sujets diabétiques de type 2
- Randomisation liraglutide 1,8 mg/jour vs placebo
- Suivi 180 jours
- Critère primaire hiérarchisé : décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC), évolution du taux de NT-proBNP

Décès



No. at risk	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
Liraglutide	154	149	145	139	136	136	135	133	128	127	122	112	72
Placebo	146	138	135	134	131	130	127	123	117	114	111	106	67

Décès + hospitalisation pour IC



No. at risk	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
Liraglutide	154	146	128	115	107	102	98	89	85	78	74	70	40
Placebo	146	135	124	117	113	106	104	94	90	87	81	78	47

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D.,
Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D.,
Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D.,
Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D.,
William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D.,
Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER
Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

Patients à haut risque cardio-vasculaire

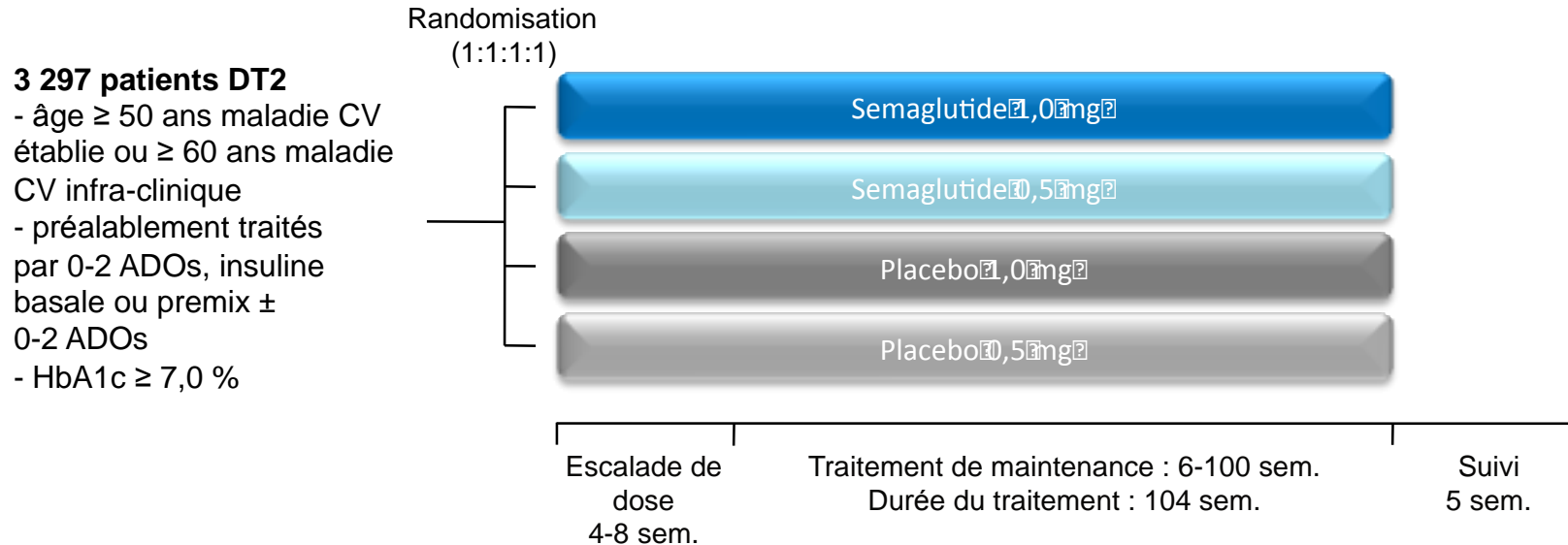
Liraglutide dose moyenne 1,8

Réduction mortalité CV

Bénéfice cardiovasculaire sur tous les territoires vasculaires

Indépendamment équilibre glycémique

Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2



- **Critère principal** : non infériorité
- **Critères secondaires** : évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de l'administration une fois par semaine des deux dosages de semaglutide (0,5 et 1 mg) versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque CV

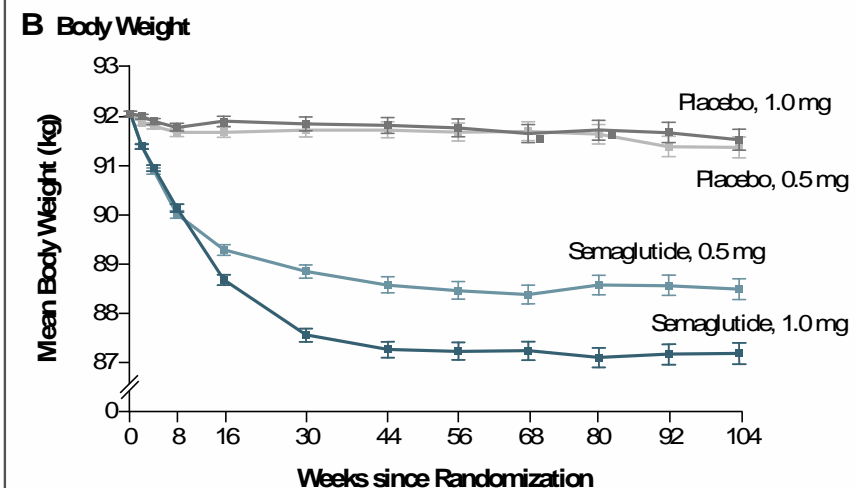
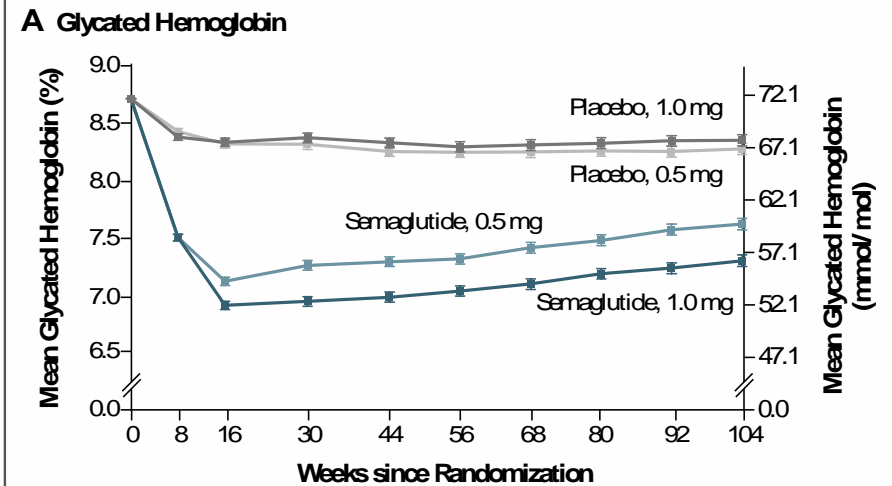
Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1607141

Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2

Caractéristiques	Semaglutide (n = 1 648)		Placebo (n = 1 649)		Total (n = 3 297)
	0,5 mg (n = 826)	0,1 mg (n = 822)	0,5 mg (n = 824)	0,1 mg (n = 825)	
Âge, années	64,6 ± 7,3	64,7 ± 7,1	64,8 ± 7,6	64,4 ± 7,5	64,6 ± 7,4
Hommes, n (%)	495 (59,9)	518 (63,0)	482 (58,5)	507 (61,5)	2 002 (60,7)
Poids, kg	91,8 ± 20,3	92,9 ± 21,1	91,8 ± 20,3	91,9 ± 20,8	92,1 ± 20,6
Diabète de type 2					
Durée (années)	14,3 ± 8,2	14,1 ± 8,2	14,0 ± 8,5	13,2 ± 7,4	13,9 ± 8,1
HbA1c (%)	8,7 ± 1,4	8,7 ± 1,5	8,7 ± 1,5	8,7 ± 1,5	8,7 ± 1,5
Facteurs de risque cardio-vasculaire					
PAS, mmHg	136,1 ± 18,0	135,8 ± 17,0	135,8 ± 16,2	134,8 ± 17,5	135,6 ± 17,2
PAD, mmHg	77,1 ± 9,8	76,9 ± 10,2	77,5 ± 9,9	76,7 ± 10,2	77,0 ± 10,0
LDL-c, mg/dl	81,6 ± 47,1	83,3 ± 41,2	80,9 ± 48,1	83,6 ± 45,9	82,3 ± 45,6
Non fumeurs, n (%)	390 (47,2)	364 (44,3)	391 (47,5)	348 (42,2)	1 493 (45,3)
ATCD maladie CV, n (%)					
Coronariens	493 (59,7)	495 (60,2)	510 (61,9)	496 (60,1)	1 994 (60,5)
IDM	266 (32,2)	264 (32,1)	267 (32,4)	275 (33,3)	1 072 (32,5)
Insuffisance cardiaque	201 (24,3)	180 (21,9)	190 (23,1)	206 (25,0)	777 (23,6)
AIT	89 (10,8)	89 (10,8)	96 (11,7)	109 (13,2)	383 (11,6)
AVC hémorragique	28 (3,4)	21 (2,9)	23 (3,3)	29 (3,5)	108 (3,3)
HTA	772 (93,5)	771 (93,8)	756 (91,7)	760 (92,1)	3 059 (92,8)

Caractéristiques comparables excepté pour la durée du diabète (p = 0,048)

Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2



SEMA :
PAS -1,3 et -2,6 mmHg
Batt/mn +2 et +2,5

Hypoglycémies sévères
et confirmées id.

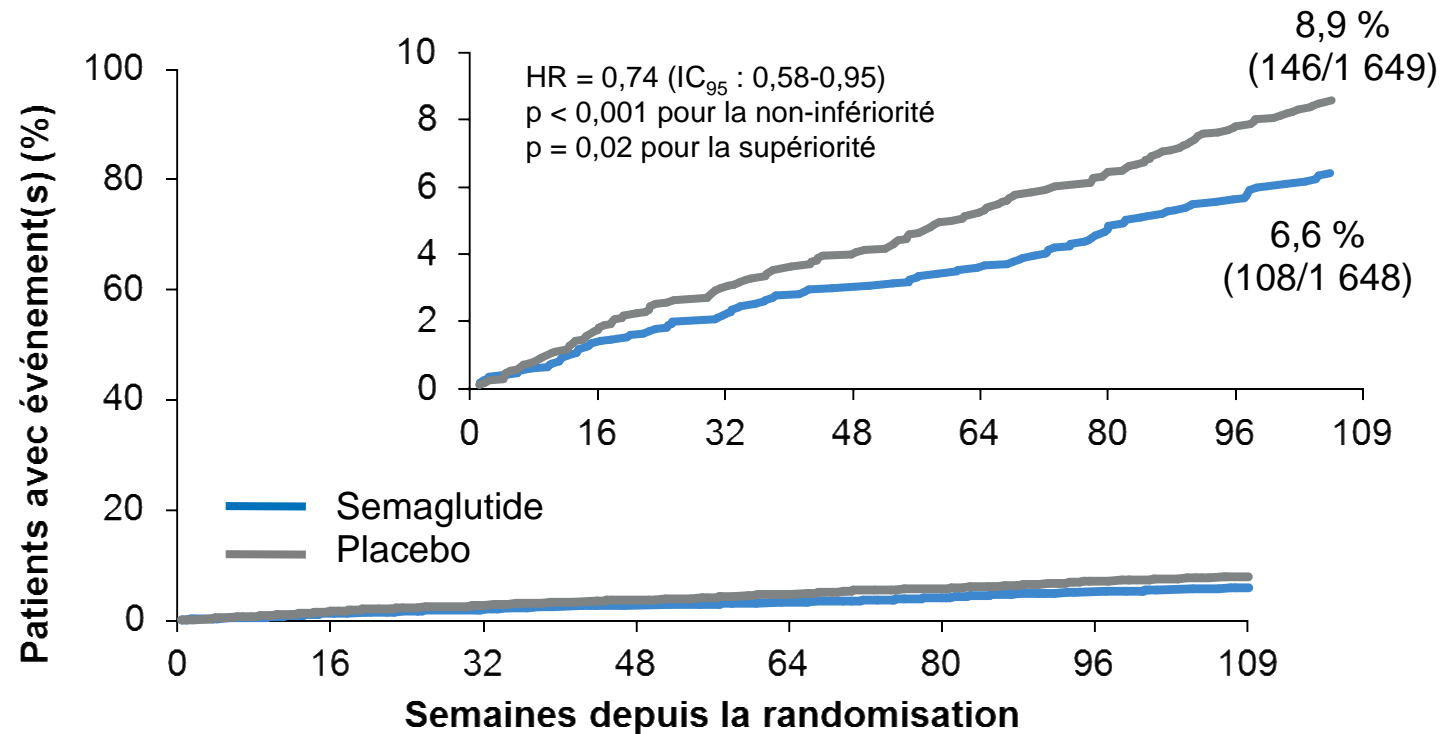
Pancréatites aiguës
9 SEMA vs 12 PBO

Cancers id

Cancers du pancréas
1 SEMA vs 4 PBO

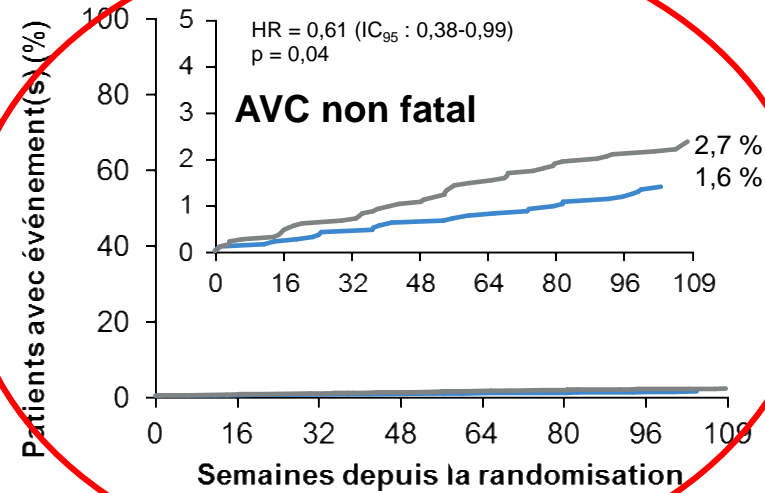
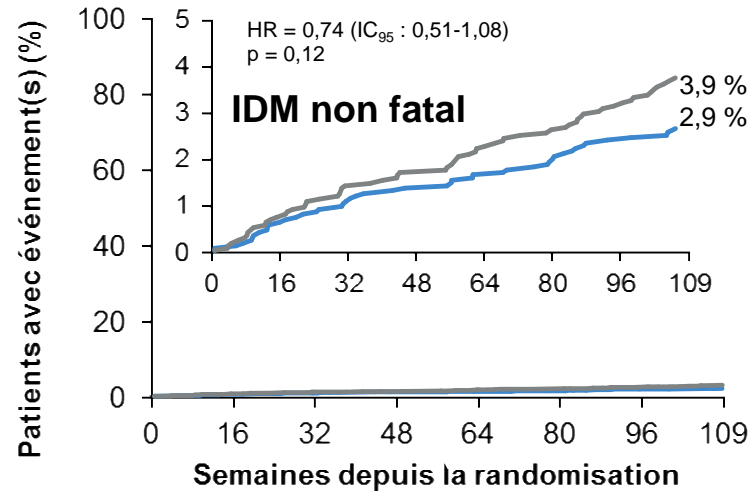
Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2

- Critère principal : décès CV, IDM ou AVC non fatals

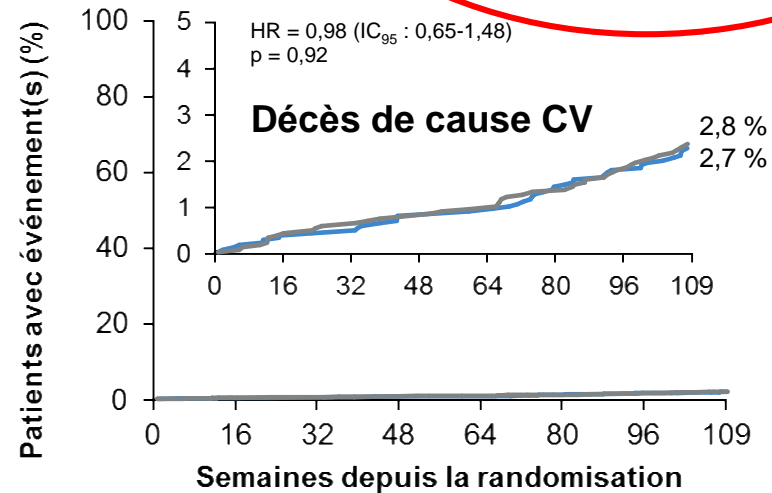


→ Confirmation de la non infériorité - Supériorité démontrée (p = 0,02)

Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2



— Semaglutide
— Placebo



Étude SUSTAIN 6 : semaglutide et événements cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2

- Complications micro-vasculaires :

– Néphropathie :

Critère	Semaglutide (n = 1 648)		Placebo (n = 1 649)		HR (IC ₉₅)	p
	n (%)	n/100 patients. année	n (%)	n/100 patients. année		
Néphropathie : apparition ou aggravation	62 (3,8)	1,86	100 (6,1)	3,06	0,64 (0,46-0,88)	0,005
Complications de la rétinopathie	50 (3,0)	1,49	29 (1,8)	0,86	1,76 (1,11-2,78)	0,02

– Rétinopathie : augmentation de l' incidence de survenue des complications dans le bras semaglutide : 3,0 % (n = 50) versus 1,8 % (n= 29) [HR = 1,76 ; IC₉₅ : 1,11-2,78 ; p = 0,02]

- Photocoagulation rétinienne : 2,3 % (n = 38) versus 1,2 % (n = 20)
- Utilisation d' un agent intra-vitréen : 1,0 % (n = 16) versus 0,8 % (n = 13)
- Hémorragies vitréennes : 1,0 % (n = 16) versus 0,4 % (n = 7)
- Début d' une cécité liée au diabète : 0,3 % (n = 5) versus 0,1 % (n = 1)
- Sur les 79 patients ayant présenté des complications, 83,5 % (n = 66) présentaient une rétinopathie à l' inclusion (84 % dans le bras semaglutide et 82,8 % dans le bras placebo)

Evolution de la néphropathie
diabétique sous Liraglutide ?

Atténuation de la progression de la néphropathie avérée sous liraglutide chez les DT2 japonais

Rationnel

- Des récepteurs au GLP1 sont présents au niveau rénal
- Les agonistes des récepteurs au GLP1 ont montré chez l'animal une prévention directe de la progression de la néphropathie diabétique par suppression du processus inflammatoire.

Méthode

- 23 DT2 avec néphropathie diabétique (Protéinurie > 0.5g/g Cr)
- Traités par inhibiteur du SRA depuis au moins 4 mois et restriction sodée
- Mis sous liraglutide pendant 12 mois: initié à 0,3mg et titré jusqu'à 0,9 mg à la fin du 3^{eme} mois
- Mesure du DFG tous les 2 mois pendant les 3 ans précédant l'initiation du liraglutide et chaque mois pendant le traitement par liraglutide.

Objectif : Evaluer l'effet du liraglutide sur l'évolution de la néphropathie (débit de filtration glomérulaire, protéinurie)

Atténuation de la progression de la néphropathie avérée sous liraglutide chez les DT2 japonais

Résultats à 12 mois:

Diminution significative de

- l'HbA1c de 7.4% à 6.9%
- l'IMC de 27.6 à 26.5 kg/m²
- la protéinurie de 2,53g/gCr à 1.47g/gCr
- **Du taux de déclin du DFGe de -6.6 à +0.3 ml/min/1.73m²/an**
- Pas de modification de la PAS

En conclusion:

le liraglutide à 1an, a diminué l'HbA1c et l'IMC de façon significative mais a aussi permis d'atténuer la progression de la néphropathie diabétique

Quelques réflexions...

- 1- Ces études de sécurité cardio-vasculaire ne répondent pas à la question clinique : « est-ce que faire baisser la glycémie prévient les événements cardio-vasculaires? »
- 2- Le bénéfice cardio-vasculaire du liraglutide n'est pas totalement lié à l'action hypoglycémiante du produit, mais à d'autres propriétés « au-delà de la glycémie »
- 3- Bénéfice simplement expliqué par amélioration des différents facteurs de risque classique? En particulier une baisse de la pression artérielle et une perte de poids

Dernières nouveautés



Role du rein dans le contrôle de la glycémie

Physiologie rénale:

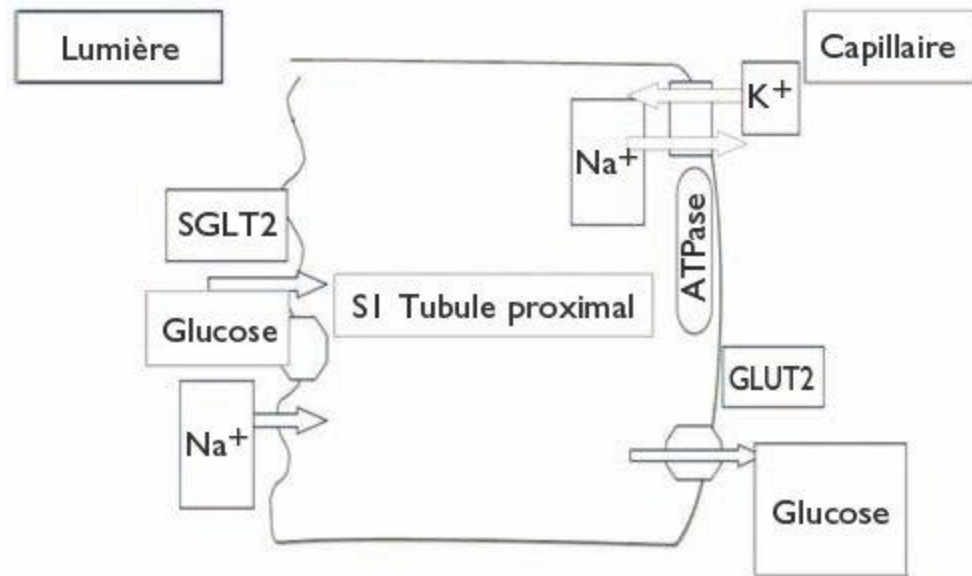
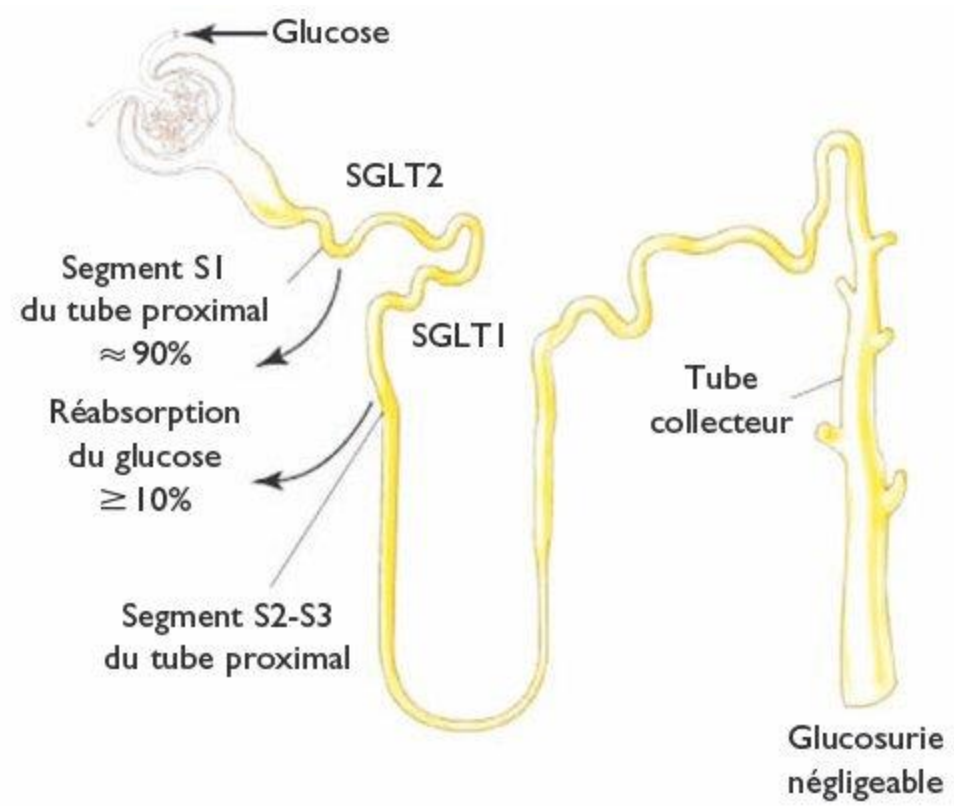
- 180g de glucose filtrés/j
- Réabsorption du glucose au niveau tubule proximal, pas de glucose excrété dans les urines

Mather, A & Pollock, C. *Kidney International*. 2011;79:S1-S6.

Au cours du DT2:

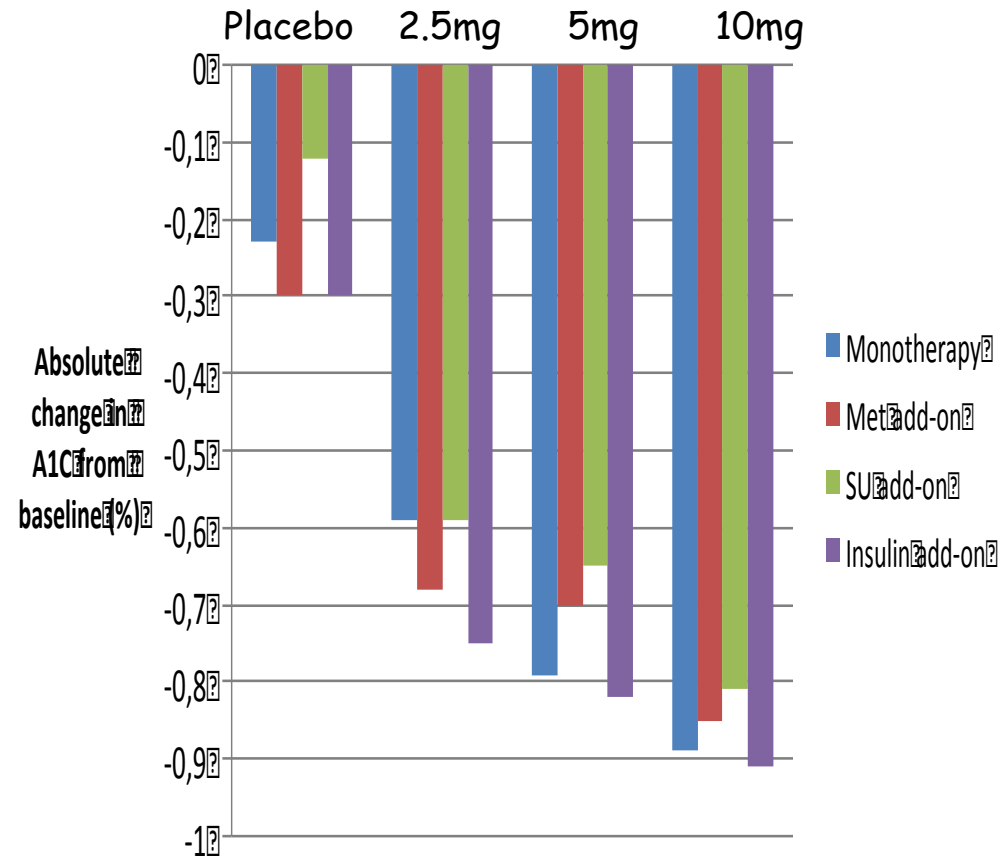
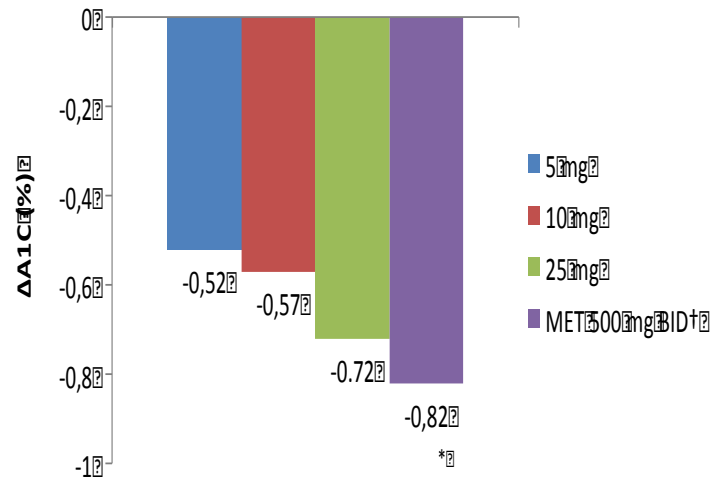
- Augmentation de la néoglucogénèse rénale
- Augmentation de la réabsorption du glucose par augmentation de l'expression/activité SGLT2 au niveau C épithéliales

Marsenic O. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:875-883.
Bakris GL, et al. *Kidney Int*. 2009;75(12):1272-1277.



Empagliflozine et Dapagliflozine: effets sur l'HbA1C

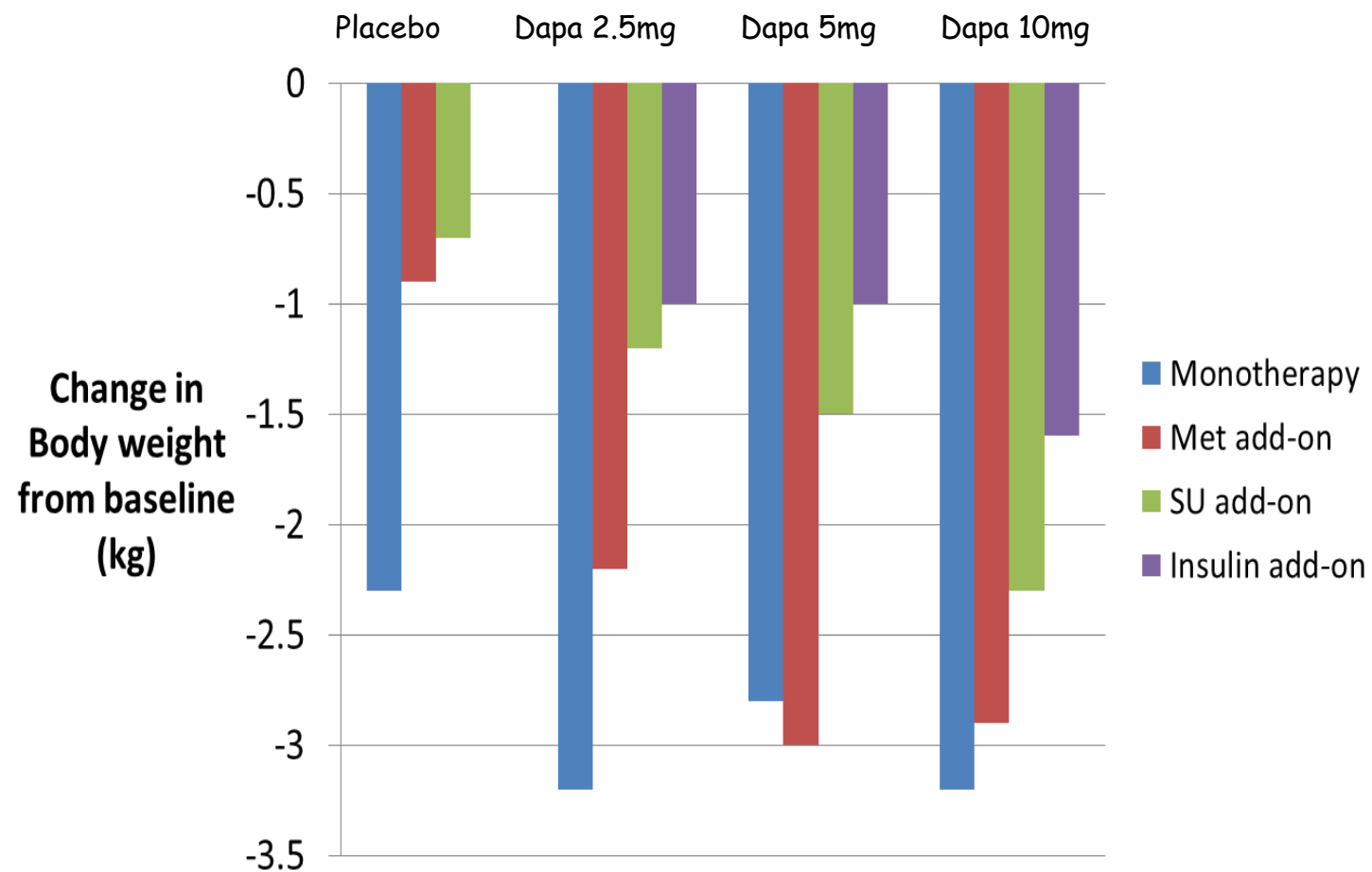
Empagliflozine versus metformine
12 semaines



Ferrannini E, et al. Abstract 877. EASD 2010.

Wilding JPH, et al. Abstract 78-OR. ADA 2010; Strojek K, et al. Abstract 870. EASD 2010; Ferrannini E, et al. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217-2224; Bailey CJ, et al. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-2233.

Dapagliflozine: effet poids



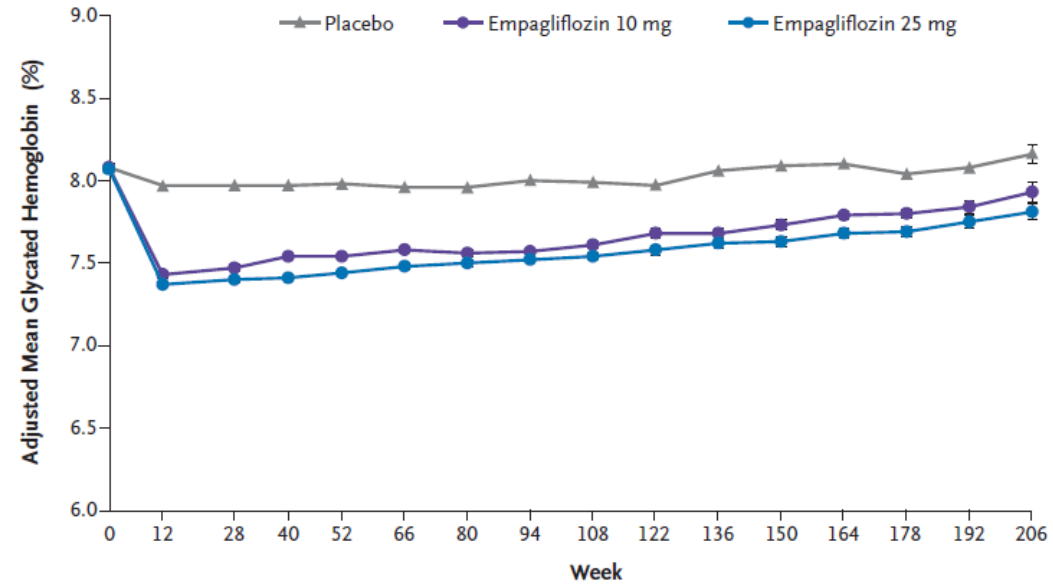
Wilding JPH, et al. Abstract 78-OR. ADA 2010; Strojek K, et al. Abstract 870. EASD 2010;
Ferrannini E, et al. Diabetes Care. 2010;33(10):2217-2224; Bailey CJ, et al. Lancet. 2010;375(9733):2223-2233.

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

7020 patients (durée médiane suivi, 3.1 ans)
Haut risque CV



No. at Risk

Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

Figure 3. Glycated Hemoglobin Levels.

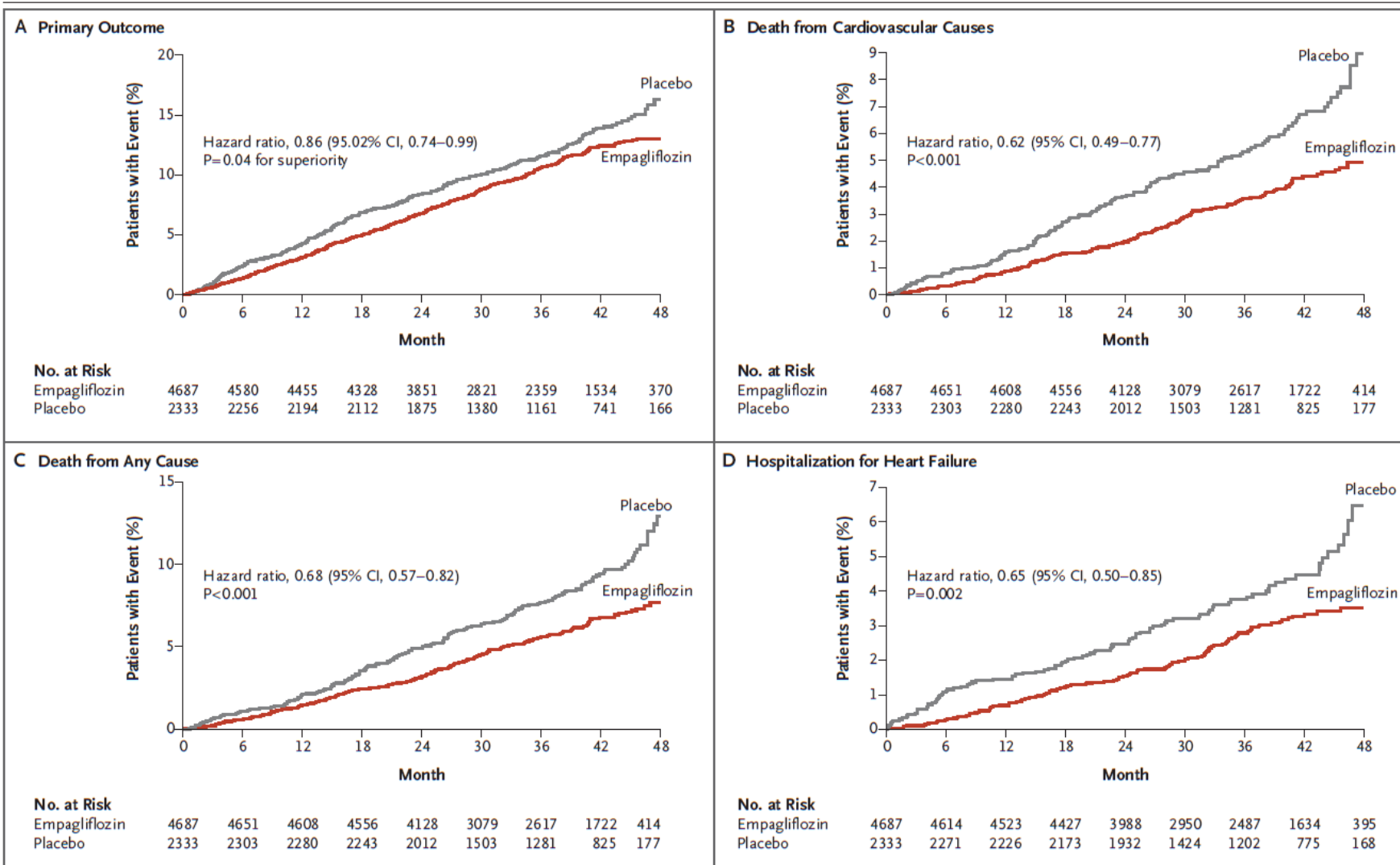


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.

Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

Outcome	Placebo (N = 2333)		Empagliflozin (N = 4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 patient-yr		
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*	282 (12.1)	43.9	490 (10.5)	37.4	0.86 (0.74–0.99)	
Noninferiority						<0.001†
Superiority						0.04†
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome*	333 (14.3)	52.5	599 (12.8)	46.4	0.89 (0.78–1.01)	
Noninferiority						<0.001†
Superiority						0.08†
Death						
From any cause	194 (8.3)	28.6	269 (5.7)	19.4	0.68 (0.57–0.82)	<0.001
From cardiovascular causes	137 (5.9)	20.2	172 (3.7)	12.4	0.62 (0.49–0.77)	<0.001
Fatal or nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction	126 (5.4)	19.3	223 (4.8)	16.8	0.87 (0.70–1.09)	0.23
Nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction	121 (5.2)	18.5	213 (4.5)	16.0	0.87 (0.70–1.09)	0.22
Silent myocardial infarction‡	15 (1.2)	5.4	38 (1.6)	7.0	1.28 (0.70–2.33)	0.42
Hospitalization for unstable angina	66 (2.8)	10.0	133 (2.8)	10.0	0.99 (0.74–1.34)	0.97
Coronary revascularization procedure	186 (8.0)	29.1	329 (7.0)	25.1	0.86 (0.72–1.04)	0.11
Fatal or nonfatal stroke	69 (3.0)	10.5	164 (3.5)	12.3	1.18 (0.89–1.56)	0.26
Nonfatal stroke	60 (2.6)	9.1	150 (3.2)	11.2	1.24 (0.92–1.67)	0.16
Transient ischemic attack	23 (1.0)	3.5	39 (0.8)	2.9	0.85 (0.51–1.42)	0.54
Hospitalization for heart failure	95 (4.1)	14.5	126 (2.7)	9.4	0.65 (0.50–0.85)	0.002
Hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes excluding fatal stroke	198 (8.5)	30.1	265 (5.7)	19.7	0.66 (0.55–0.79)	<0.001

Table 2. Adverse Events.*

Event	Placebo (N= 2333)	Empagliflozin, 10 mg (N= 2345)	Empagliflozin, 25 mg (N= 2342)	Pooled Empagliflozin (N= 4687)
Any adverse event	2139 (91.7)	2112 (90.1)	2118 (90.4)	4230 (90.2) †
Severe adverse event	592 (25.4)	536 (22.9)	564 (24.1)	1100 (23.5) ‡
Serious adverse event				
Any	988 (42.3)	876 (37.4)	913 (39.0)	1789 (38.2) †
Death	119 (5.1)	97 (4.1)	79 (3.4)	176 (3.8) §
Adverse event leading to discontinuation of a study drug	453 (19.4)	416 (17.7)	397 (17.0)	813 (17.3) §
Confirmed hypoglycemic adverse event ¶				
Any	650 (27.9)	656 (28.0)	647 (27.6)	1303 (27.8)
Requiring assistance	36 (1.5)	33 (1.4)	30 (1.3)	63 (1.3)
Event consistent with urinary tract infection	423 (18.1)	426 (18.2)	416 (17.8)	842 (18.0)
Male patients	158 (9.4)	180 (10.9)	170 (10.1)	350 (10.5)
Female patients	265 (40.6)	246 (35.5)	246 (37.3)	492 (36.4) ‡
Complicated urinary tract infection**	41 (1.8)	34 (1.4)	48 (2.0)	82 (1.7)
Event consistent with genital infection ††	42 (1.8)	153 (6.5)	148 (6.3)	301 (6.4) †
Male patients	25 (1.5)	89 (5.4)	77 (4.6)	166 (5.0) †
Female patients	17 (2.6)	64 (9.2)	71 (10.8)	135 (10.0) †
Event consistent with volume depletion ‡‡	115 (4.9)	115 (4.9)	124 (5.3)	239 (5.1)
Acute renal failure §§	155 (6.6)	121 (5.2)	125 (5.3)	246 (5.2) §
Acute kidney injury	37 (1.6)	26 (1.1)	19 (0.8)	45 (1.0) ‡
Diabetic ketoacidosis ¶¶	1 (<0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (0.1)
Thromboembolic event §§	20 (0.9)	9 (0.4)	21 (0.9)	30 (0.6)
Bone fracture	91 (3.9)	92 (3.9)	87 (3.7)	179 (3.8)

ORIGINAL ARTICLE

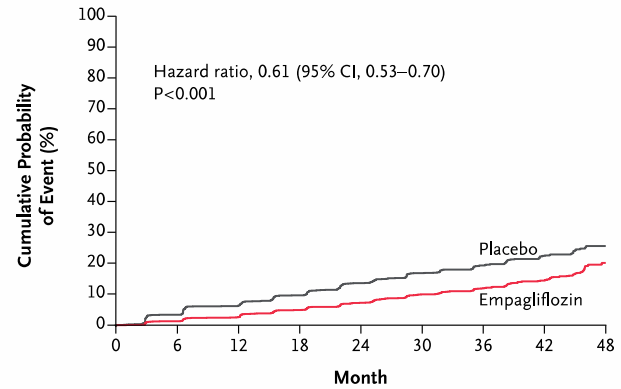
Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

Christoph Wanner, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Maximilian von Eynatten, M.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D.,
Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Bernard Zinman, M.D.,
for the EMPA-REG OUTCOME Investigators*

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline, According to the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR).*

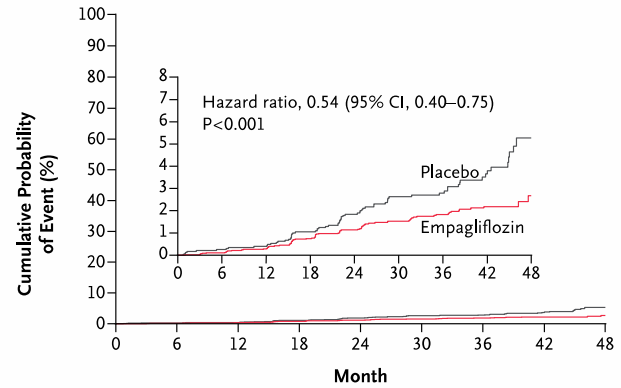
Characteristic	Patients with eGFR of 59 ml per Minute per 1.73 m ² or Less		Patients with eGFR of 60 ml per Minute per 1.73 m ² or More	
	Placebo (N=607)	Empagliflozin (N=1212)	Placebo (N=1726)	Empagliflozin (N=3473)
Age — yr	67.1±8.2	67.1±7.6	61.9±8.6	61.7±8.5
Male sex — no. (%)	418 (68.9)	816 (67.3)	1262 (73.1)	2518 (72.5)
Body-mass index†	30.9±5.4	31.0±5.5	30.6±5.2	30.5±5.2
Glycated hemoglobin — %‡	8.03±0.85	8.07±0.86	8.10±0.84	8.07±0.84
Interval of >10 yr since diagnosis of type 2 diabetes — no. (%)	422 (69.5)	794 (65.5)	917 (53.1)	1876 (54.0)
Blood pressure — mm Hg				
Systolic	136.4±18.7	136.1±18.0	135.6±16.7	135.0±16.6
Diastolic	74.6±10.3	74.5±9.9	77.6±10.0	77.4±9.5
Estimated glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m ²	48.6±7.8	48.4±8.2	82.7±16.6	83.1±17.1
Urinary albumin-to-creatinine ratio — no. (%)§				
<30	283 (46.6)	566 (46.7)	1099 (63.7)	2223 (64.0)
30 to 300	205 (33.8)	411 (33.9)	470 (27.2)	926 (26.7)
>300	115 (18.9)	223 (18.4)	145 (8.4)	286 (8.2)

A Incident or Worsening Nephropathy



No. at Risk	
Empagliflozin	4124 3994 3848 3669 3171 2279 1887 1219 290
Placebo	2061 1946 1836 1703 1433 1016 833 521 106

B Post Hoc Renal Composite Outcome



No. at Risk	
Empagliflozin	4645 4500 4377 4241 3729 2715 2280 1496 360
Placebo	2323 2229 2146 2047 1771 1289 1079 680 144

Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of Two Key Renal Outcomes.

Shown are estimates of the probability of a first occurrence of a prespecified renal composite outcome of incident or worsening nephropathy (Panel A) and of a post hoc renal composite outcome (a doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease) (Panel B) among patients who received at least one dose of either empagliflozin or placebo. The inset in Panel B shows the data on an expanded y axis. Hazard ratios are based on Cox regression analyses. Because of the declining numbers of patients at risk, Kaplan–Meier curves have been truncated at 48 months.

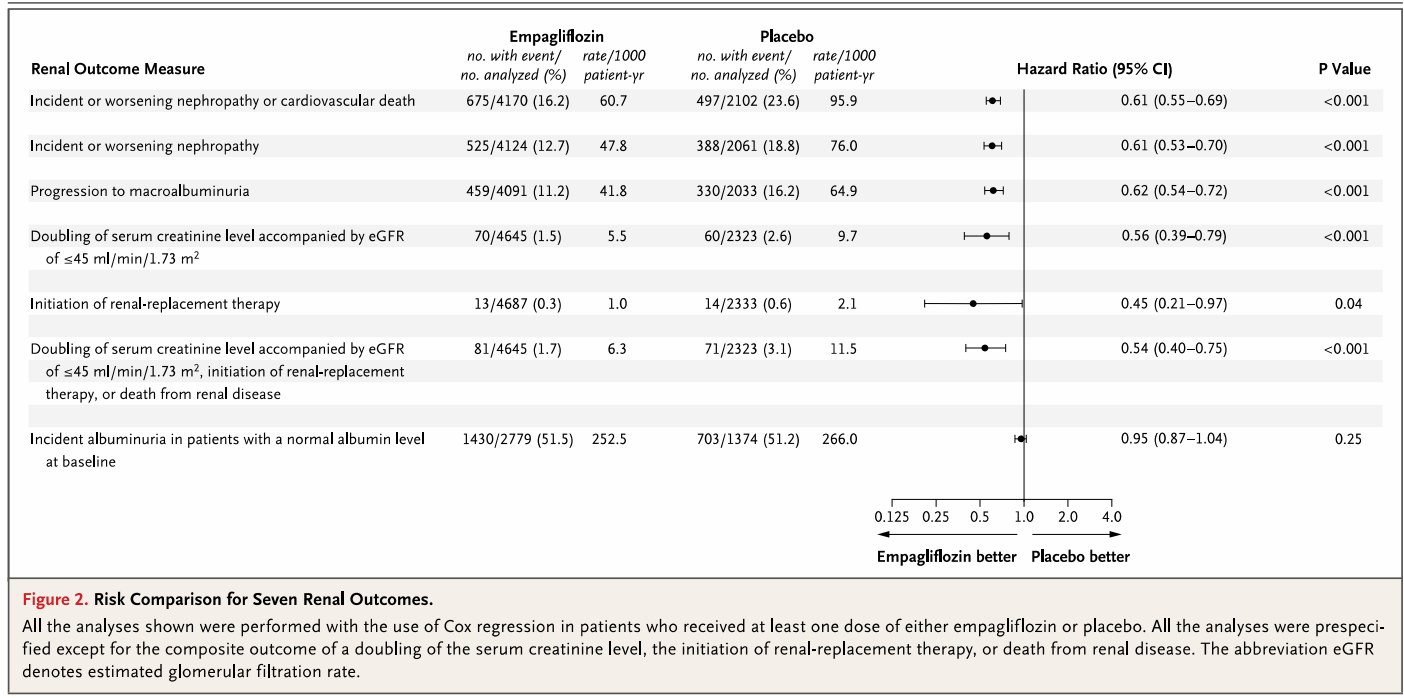
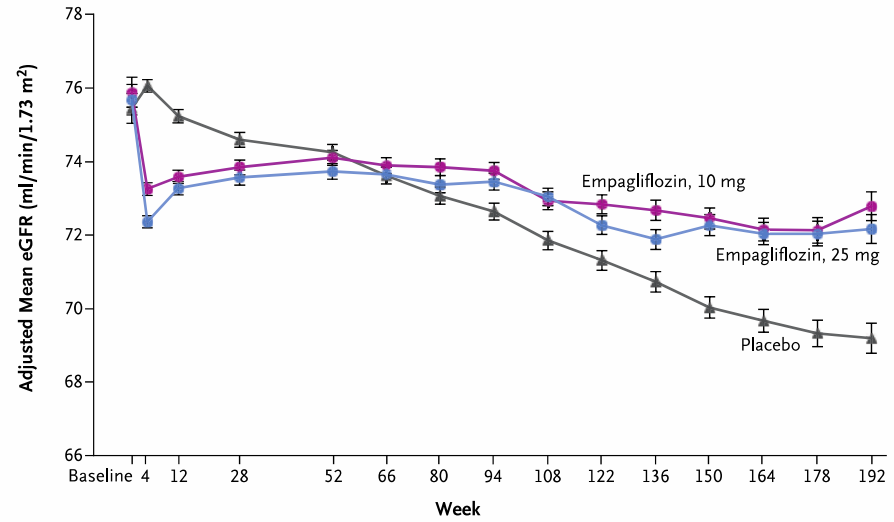


Figure 2. Risk Comparison for Seven Renal Outcomes.

All the analyses shown were performed with the use of Cox regression in patients who received at least one dose of either empagliflozin or placebo. All the analyses were prespecified except for the composite outcome of a doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease. The abbreviation eGFR denotes estimated glomerular filtration rate.

A Change in eGFR over 192 Wk



No. at Risk

Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

No. in Follow-up Analysis

Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D.,
Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D.,
Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D.,
Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch.,
for the CANVAS Program Collaborative Group*

10 142 DT2

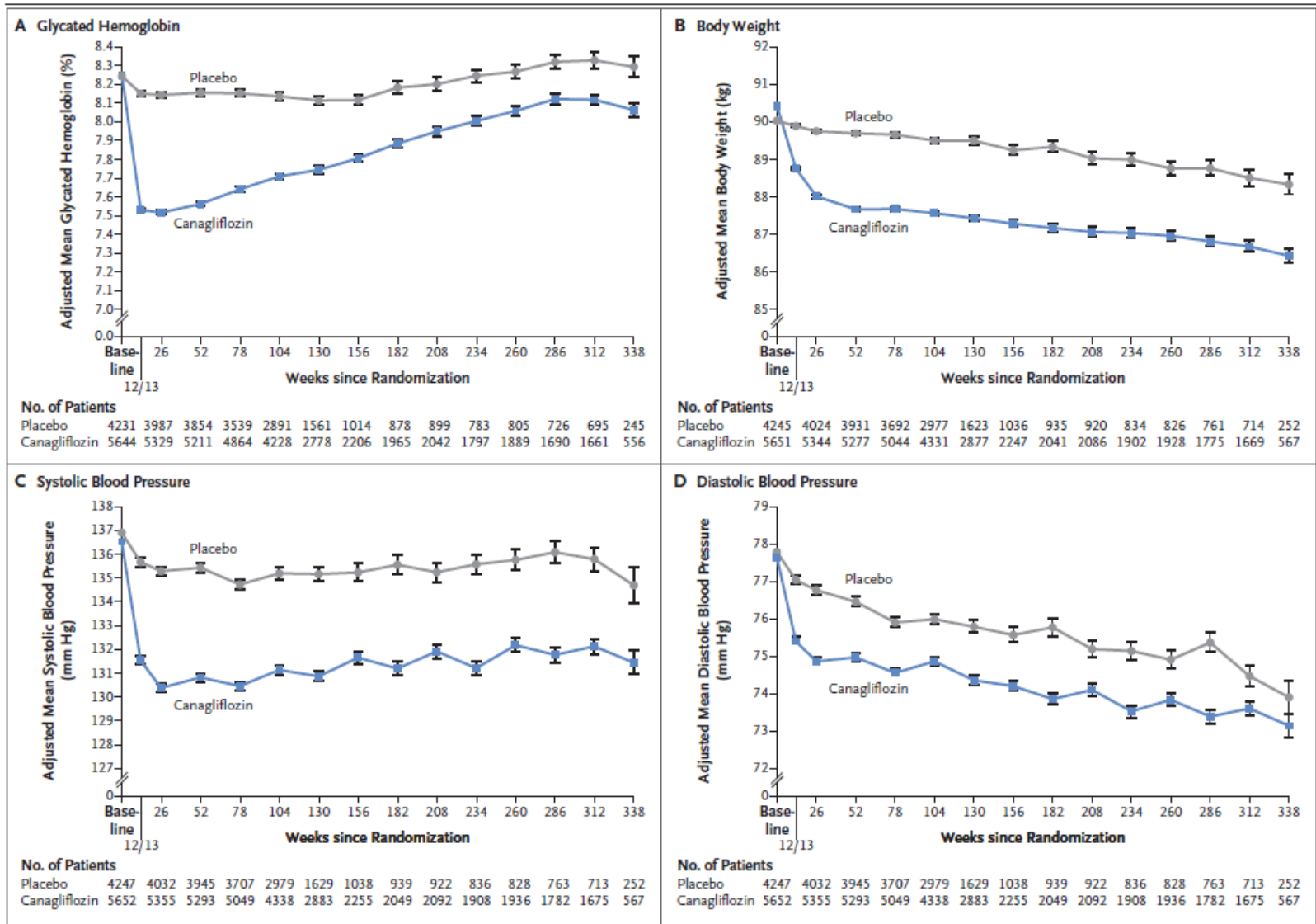


Figure 1. Effects of Canagliflozin on Glycated Hemoglobin Level, Body Weight, and Systolic and Diastolic Blood Pressure in the Integrated CANVAS Program.

A total of 10,142 participants were included in the CANVAS Program, which comprised two trials: the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) and CANVAS–Renal (CANVAS-R).

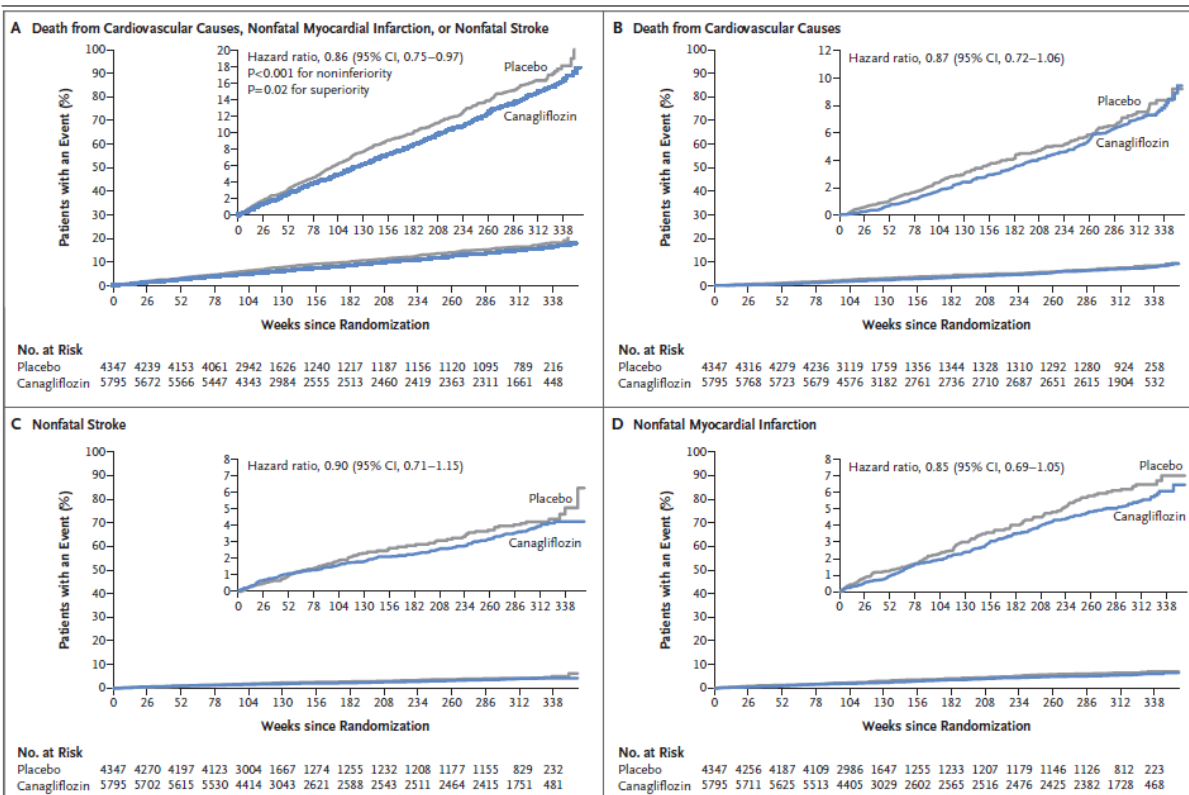


Figure 2. Cardiovascular Outcomes in the Integrated CANVAS Program.

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. The hazard ratios and 95% confidence intervals for the primary outcome and the components of the outcome were estimated with the use of Cox regression models with stratification according to trial and history of cardiovascular disease for all canagliflozin groups combined versus placebo. Analyses are based upon the full, integrated data set comprising all participants who underwent randomization. The inset in each panel shows the same data on an enlarged y axis.

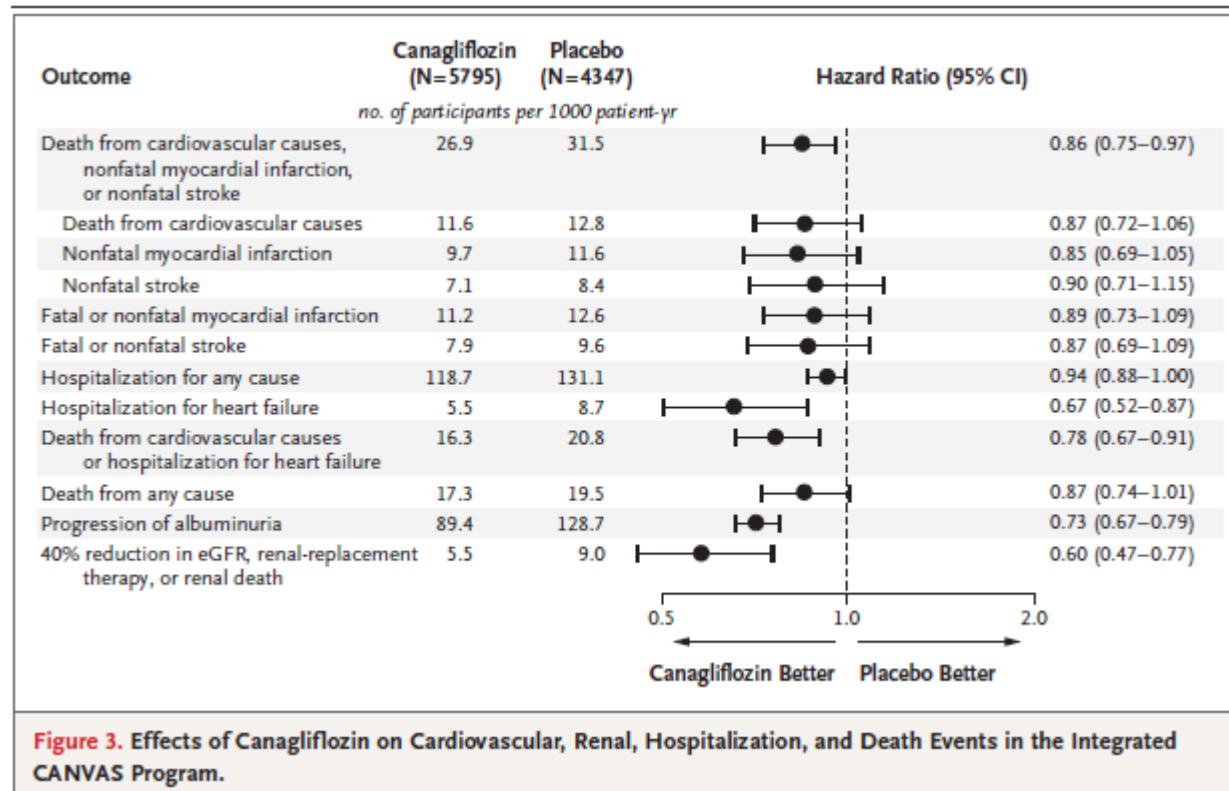


Figure 3. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular, Renal, Hospitalization, and Death Events in the Integrated CANVAS Program.

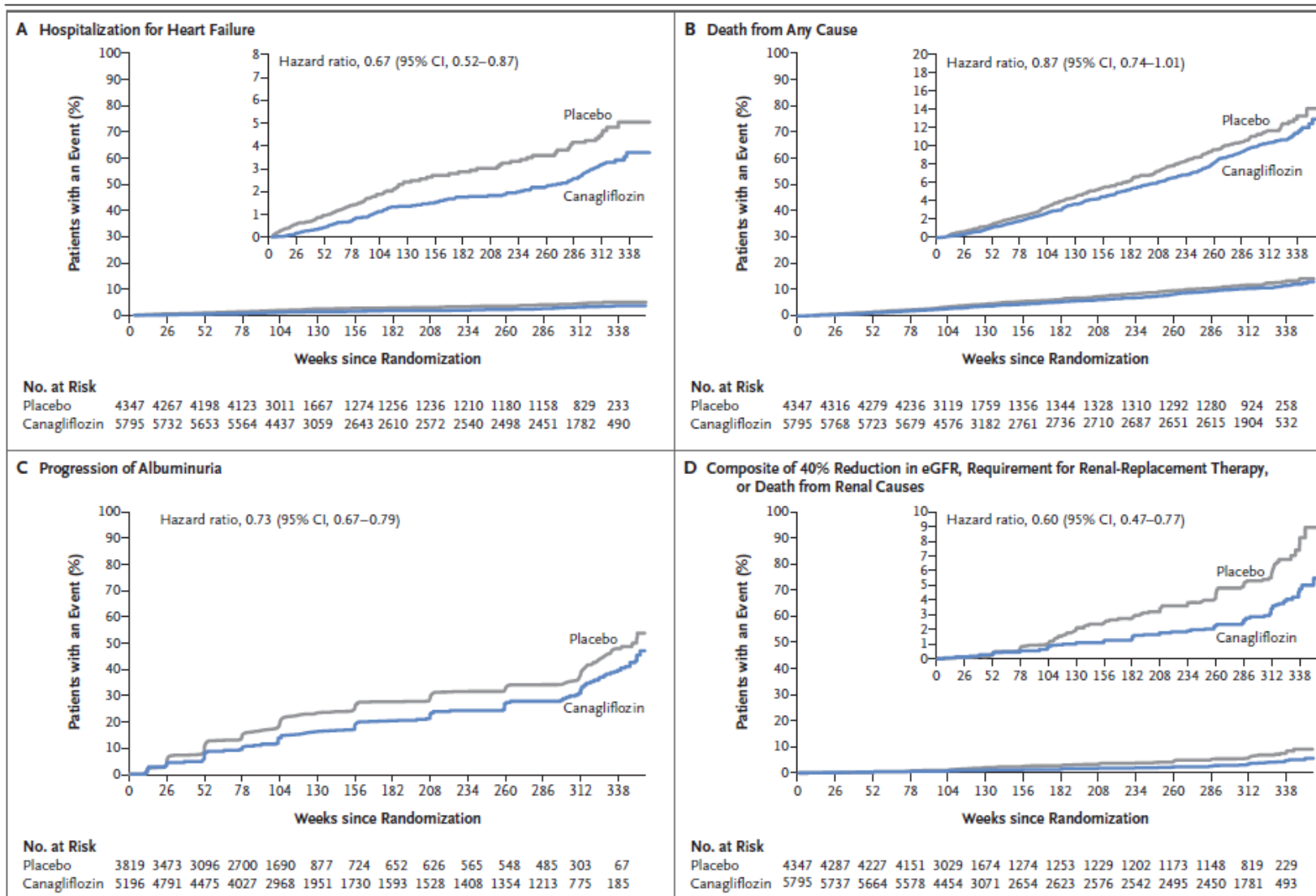


Figure 5. Rates of Hospitalization for Heart Failure, Death from Any Cause, and Renal Outcomes in the Integrated CANVAS Program.

The hazard ratios and 95% confidence intervals were estimated with the use of Cox regression models with stratification according to trial and history of cardiovascular disease for all canagliflozin groups combined versus placebo. Analyses are based upon the full, integrated data set comprising all participants who underwent randomization. The insets in Panels A, B, and D show the same data on enlarged y axes.

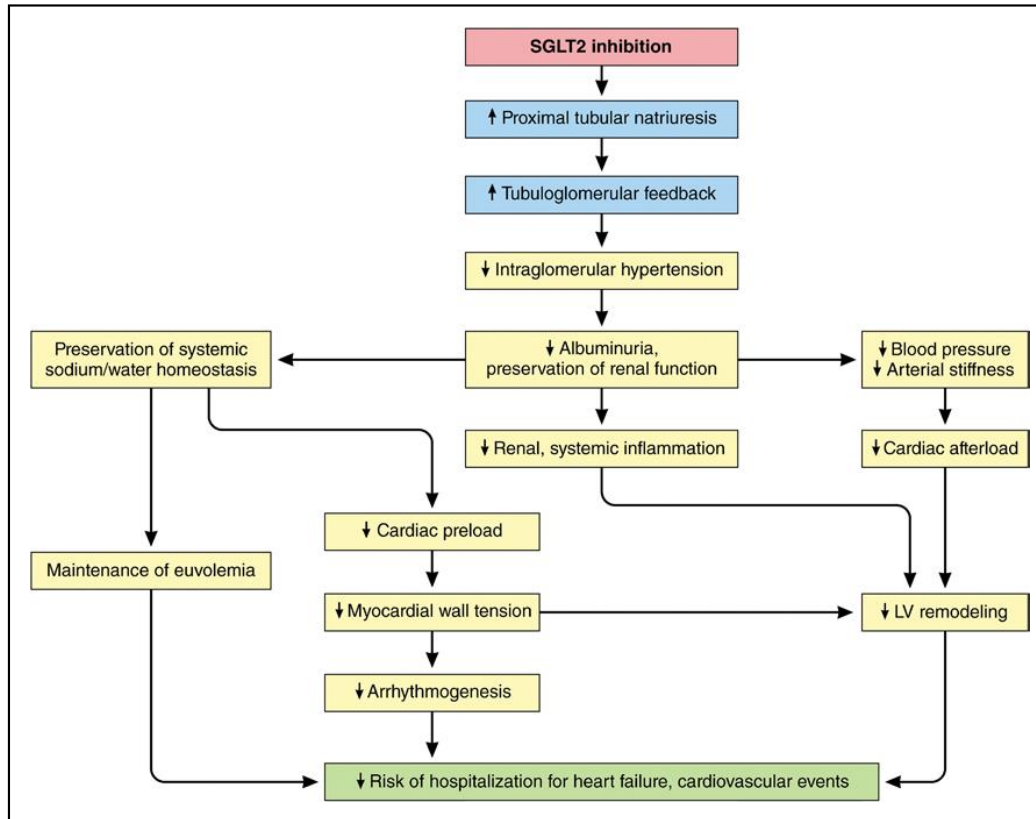
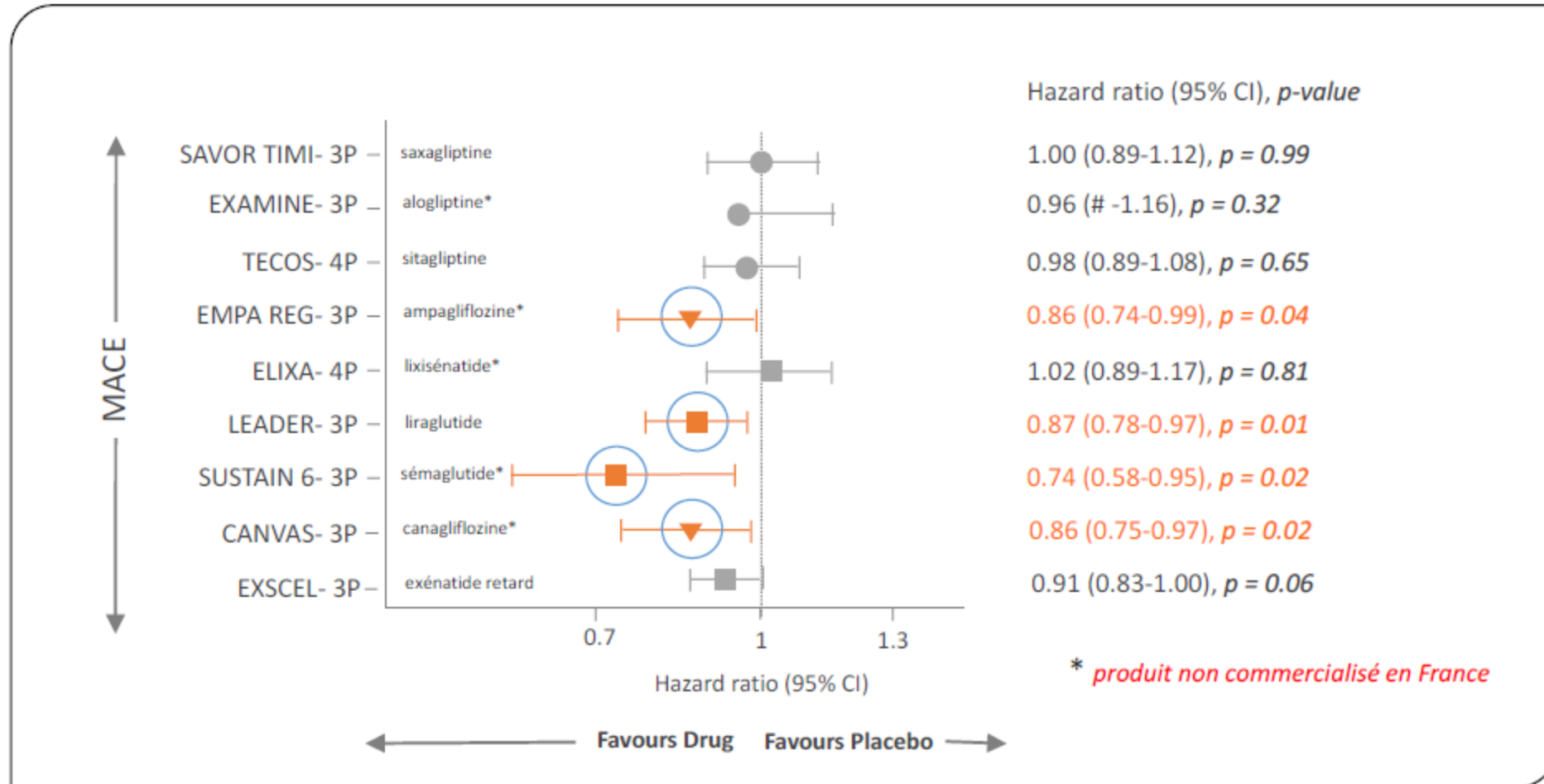


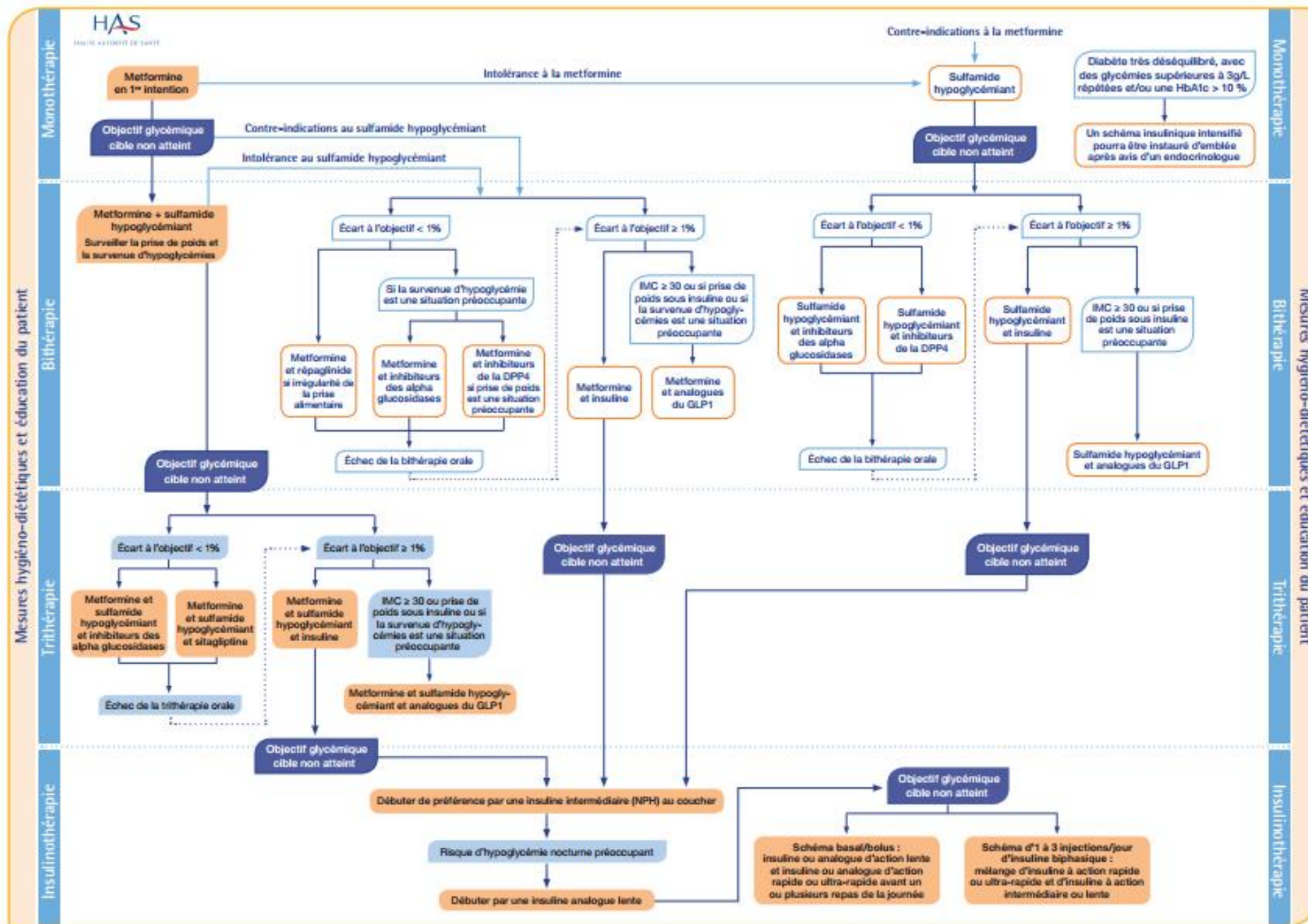
Figure 7. The renal-cardio hypothesis for cardiovascular protection with SGLT2 inhibition: a nephrocentric perspective. LV indicates left ventricular; and SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

Sécurité cardiovasculaire des traitements du diabète de type 2



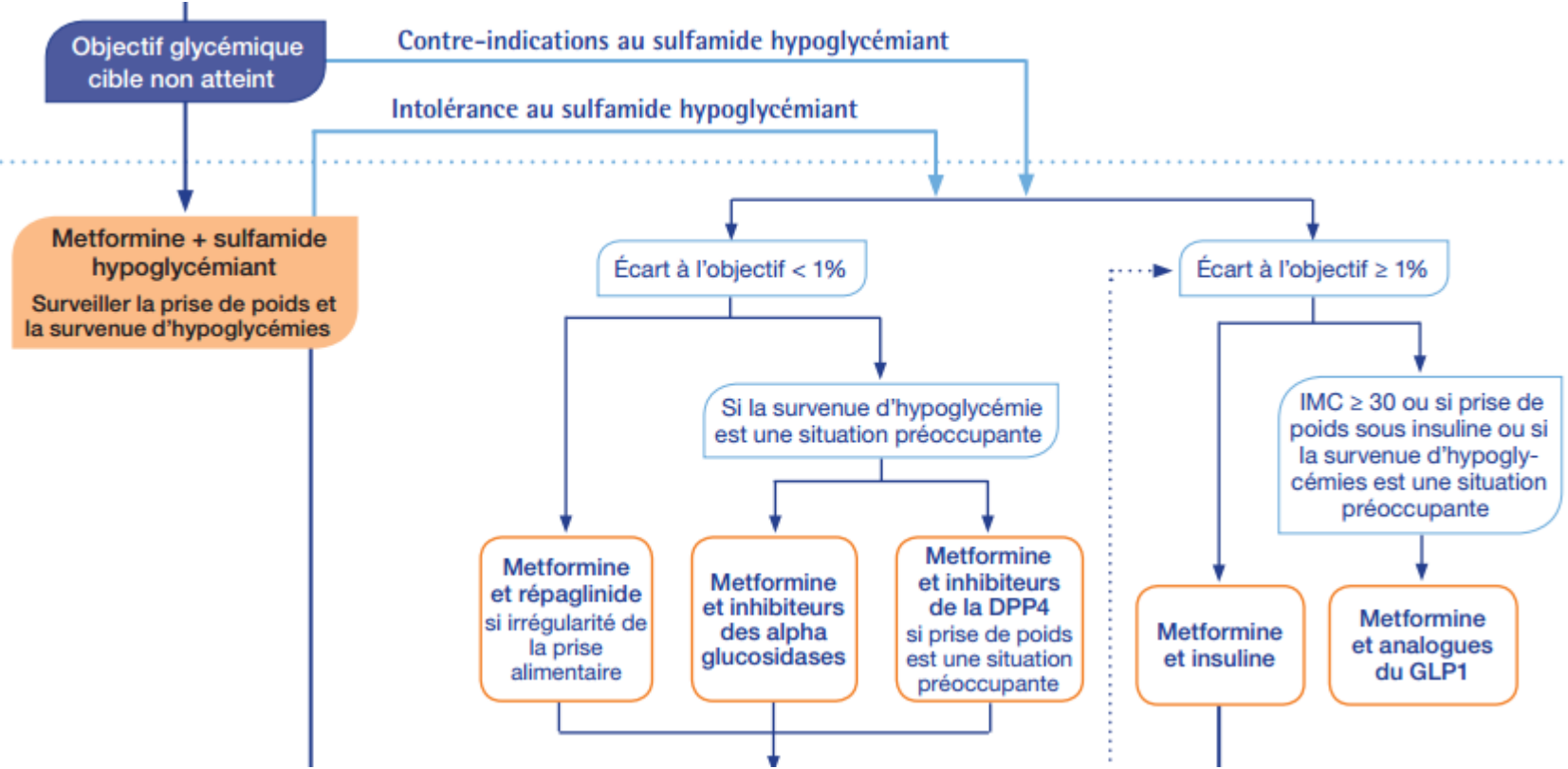
En pratique...





Mon

Bithérapie



F. Populations particulières

4. Patient en prévention cardiovasculaire secondaire

Avis n°26 - Patient en prévention cardiovasculaire secondaire : stratégie thérapeutique

- La stratégie « commune » de prise en charge du DT2 peut être suivie chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie.
- La metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.
- Pour les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, dont le phénotype clinique et biologique justifie la prescription d'un traitement par GLP-1 RA, le liraglutide doit être privilégié, en raison de son bénéfice cardiovasculaire démontré dans l'étude LEADER dans cette situation.

- Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un GLP-1 RA, le maintien du liraglutide doit être envisagé chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire.
- Chez un patient en prévention cardiovasculaire secondaire, si le choix en deuxième ligne s'oriente vers un traitement oral ou s'il apparaît que le liraglutide n'est pas souhaitable (mauvaise tolérance aux GLP-1 RA, sujet âgé...), le recours à la sitagliptine est à privilégier compte tenu de sa sécurité d'emploi démontrée dans l'étude TECOS (pour *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) chez les patients en prévention secondaire, sans sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

F. Populations particulières

5. Patient présentant une insuffisance cardiaque

Avis n°27 – Patient présentant une insuffisance cardiaque

Chez un patient diabétique de type 2 présentant une insuffisance cardiaque :

- 1/ la metformine doit être le traitement de première intention s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée ($DFG > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation ;
- 2/ la sitagliptine a démontré, dans l'étude TECOS, sa sécurité vis-à-vis du risque de mortalité et/ou d'hospitalisation liés à l'insuffisance cardiaque, alors que la saxagliptine augmente le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI 53 (pour *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) et doit donc être évitée ;

- 3/ toutes les autres classes d'anti-hyperglycémiantes disponibles sur le marché peuvent être utilisées, mais aucun médicament n'a montré, à ce jour, de bénéfice particulier sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque, à l'exception de l'empagliflozine et de la canagliflozine, inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (iSGLT2) non commercialisés en France actuellement ;
- 4/ les sulfamides et le répaglinide ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique ;
- 5/ les GLP1-RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, compte tenu de l'accélération du rythme cardiaque et du signal défavorable observé avec le liraglutide dans les études LIVE (pour *effect of Liraglutide on left VEntricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus*) et FIGHT (pour *Functional Impact of GLP-1 for Heart failure Treatment*) chez de tels patients ;
- 6/ une coordination entre généraliste, cardiologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.




DFG (mL/min/1,73 m ²)	IRC légère > 59 à ≤ 89	IRC modérée ≥ 30 à ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Insuline	■	■	■	■
Exenatide	■	■	■	■
Exenatide retard	■	■	■	■
Dulaglutide	■	■	■	■
Liraglutide	■	■	■	■
Vildagliptine	■	■	■	■
Sitagliptine	■	■	■	■
Saxagliptine	■	■	■	■
Metformine	■	■	■	■
Acarbose	■	■	■	■
Répaglinide	■	■	■	■
Glimépiride	■	■	■	■
Gliclazide	■	■	■	■

Pas de changement de dose
 Réduction de la dose
 Non indiqué

Tableau III. Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiant.

Conclusion

Tableau II. Outil d'aide à la décision dans le traitement du DT2.

	 Efficacité sur la baisse de la glycémie	 Effet sur le poids	 Risque d'hypoglycémie	 Modalité d'administration	 Auto-surveillance glycémique	 Effets secondaires	 Bénéfices cardio-vasculaires (CV) mortalité patients en prévention CV secondaire	 Recul
Metformine	☆☆	↔ (ou ↓ modeste)	Non	2 à 3 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Sécurité démontrée	50 ans
Sulfamides et glinides	☆☆	↑	Oui +	1 à 4 prises/jour	Pour dépister les hypoglycémies	Hypoglycémies prise de poids	Sécurité non démontrée (absence d'études)	20 à 50 ans
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	★	↔	Non	3 à 4 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Étude en cours	+ 20 ans
Gliptines Inhibiteurs de DPP-4	☆☆	↔	Non	1 à 2 prises/jour	Pas indispensable	.	Sécurité démontrée (particulièrement pour la sitagliptine)	+ 10 ans
Agonistes du récepteur du GLP1	☆☆☆	↓↓	Non	1/jour à 1/semaine	Pas indispensable	Digestifs	Bénéfices démontrés pour le liraglutide	3 à 10 ans
Analogues lents de l'insuline	☆☆☆☆	↑↑	Oui ++	1/jour	1 à 2/jour	Hypoglycémies prise de poids	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans