



INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DIABÈTE

Conflits d'intérêt

- Conférencier pour Novartis
- Frais de consultant: Novartis

- H 67ans
- Cardiomyopathie ischémique sévère (FeVg 29%)
- Diabétique x 12 ans
- IMC: 33
- TA: 100/60
- HbA1C: 7.2%
- DFGe: 68%
- Microalbuminurie
- Patient euvolémique à l'examen

- Rx: Furosémide 40mg po die
 - Carvédilol 37.5mg po bid
 - Sacubitril/Valsartan 97mg/103mg bid
 - Atorvastatin 80mg po die
 - Ezétimibe 10mg po die
 - Metformine 500mg po bid
 - Vitamine D 10000u par semaine

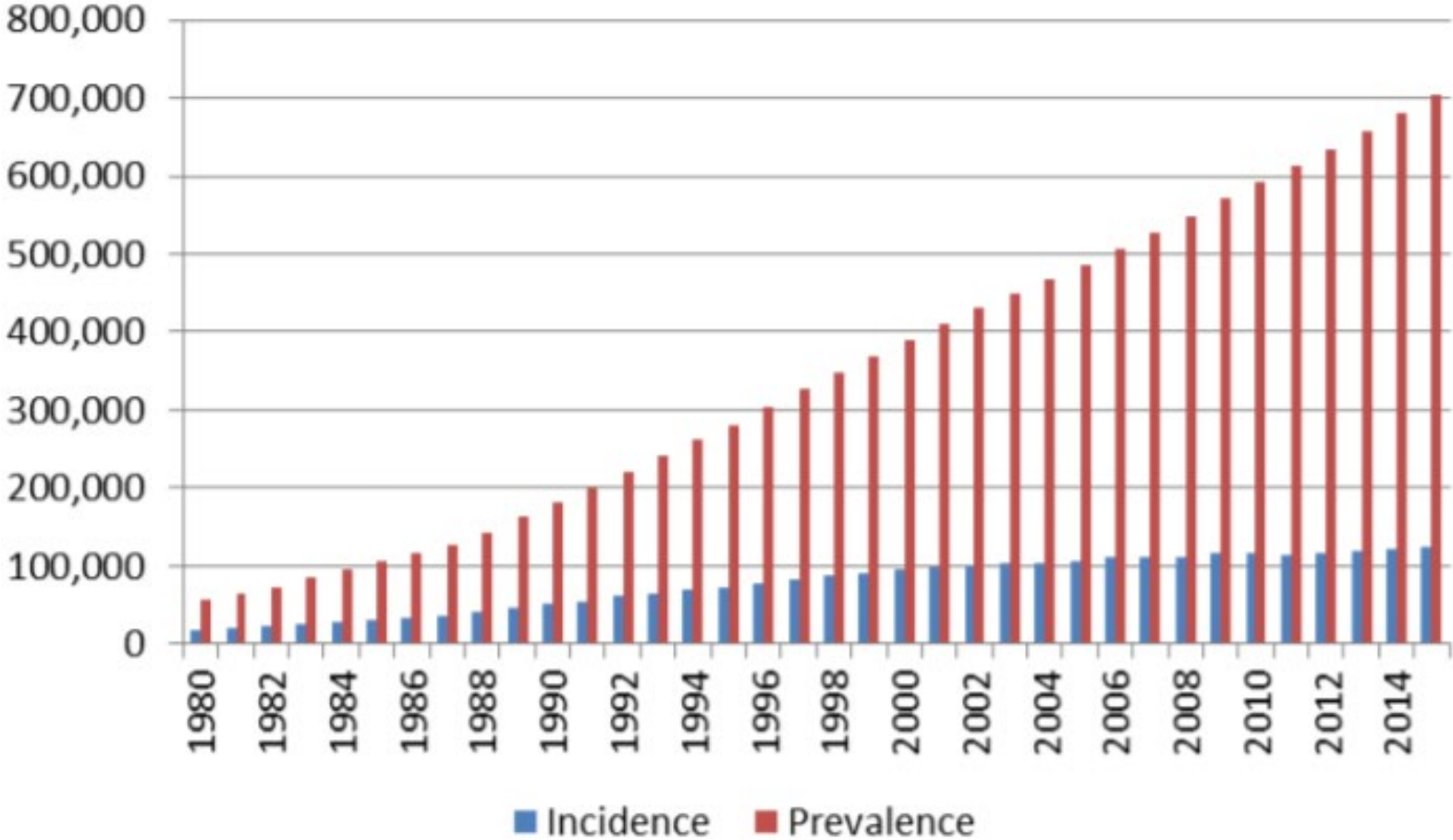
Objectifs

- Réaliser la synergie défavorable entre diabète et IC sur le pronostic de nos patients
- Connaître les classes de médicaments qui ont été démontrées efficace dans cette situation
- Comprendre les mécanismes d'action proposés pour l'efficacité des iSGLT2
- Connaître les diverses précautions dans la prescription des iSGLT2

Diabète Situation actuelle

- Épidémie d'obésité planétaire parallèle l'augmentation de la prévalence de cas de diabète.
 - 60% des canadiens sont soit obèses ou bien présentent un surplus de poids
- Augmentation par un facteur de 4 l'incidence des épisodes d'hospitalisation pour IC
 - Comparativement à la population générale

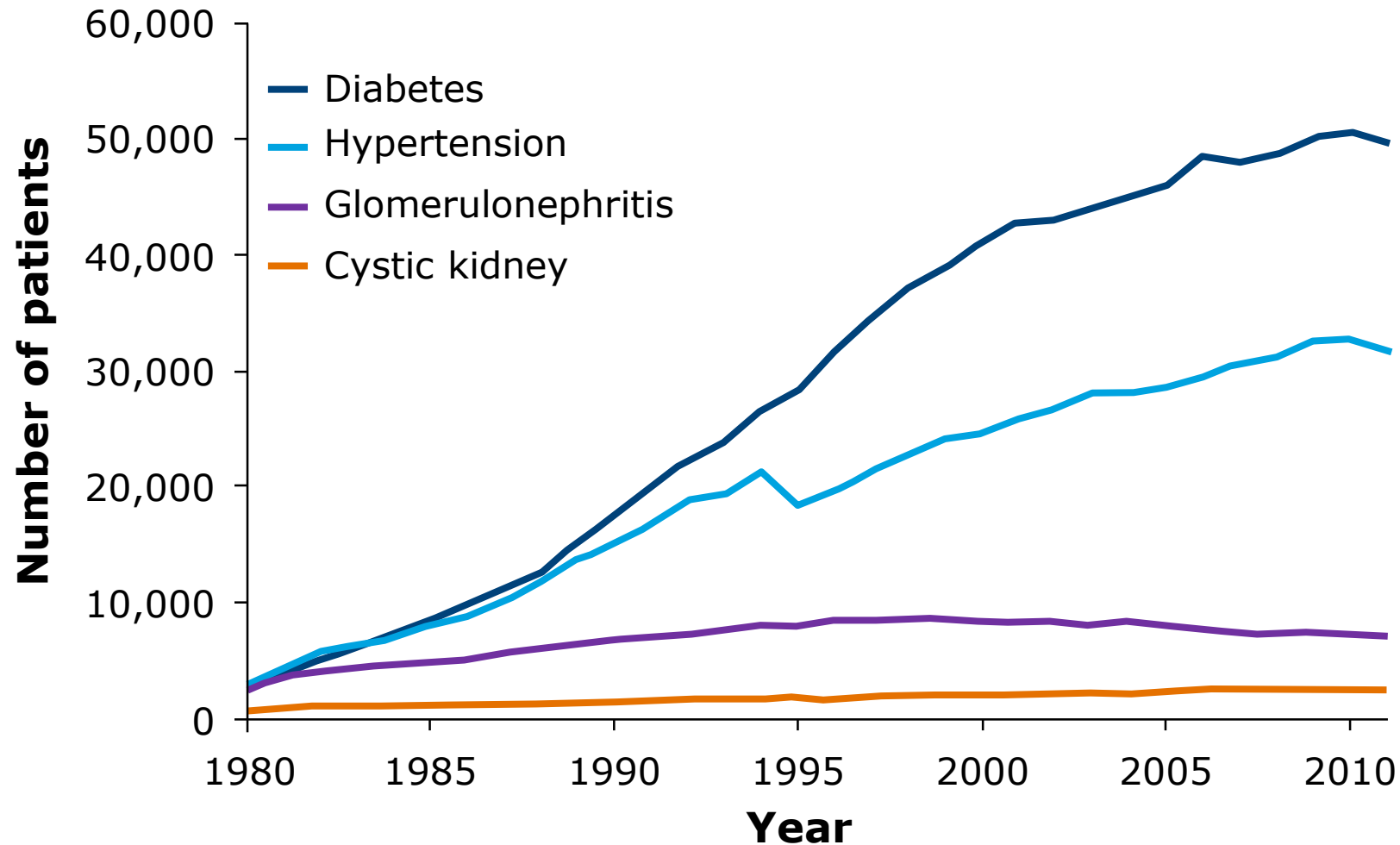
Increasing Incidence and Prevalence of ESKD: US Data



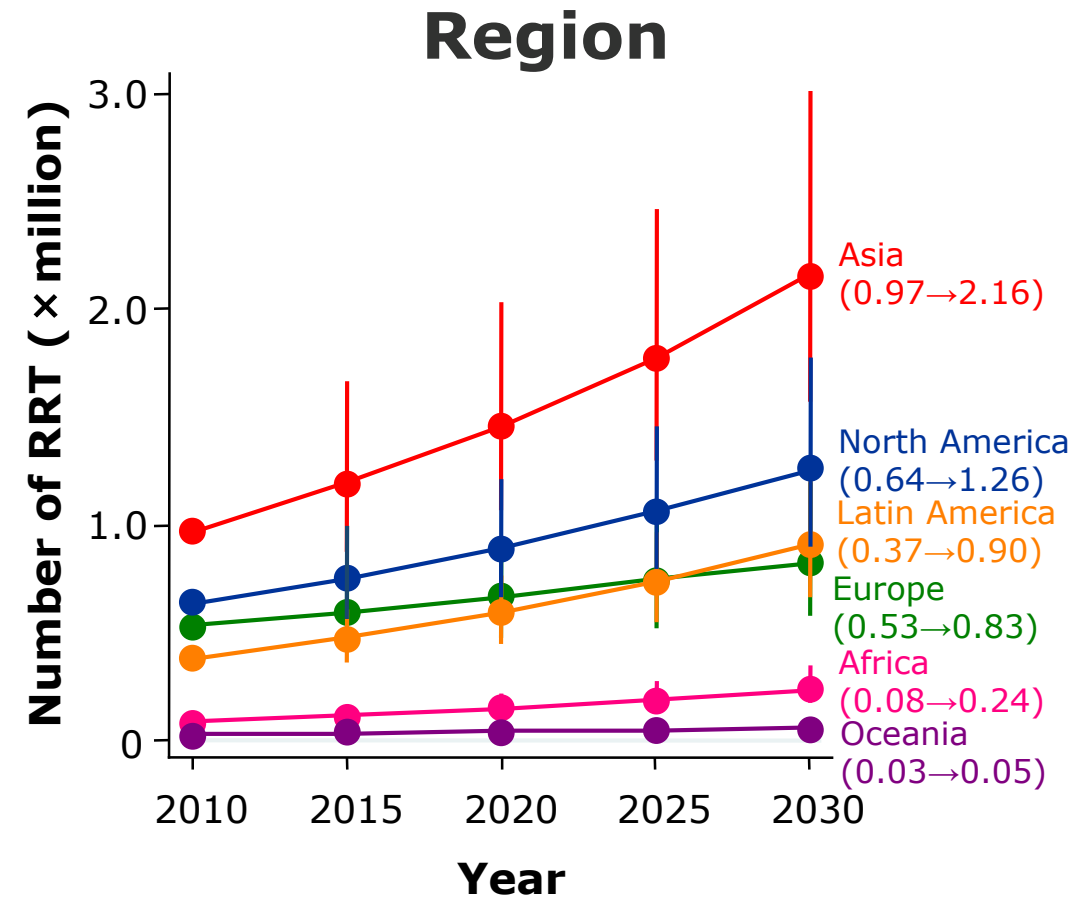
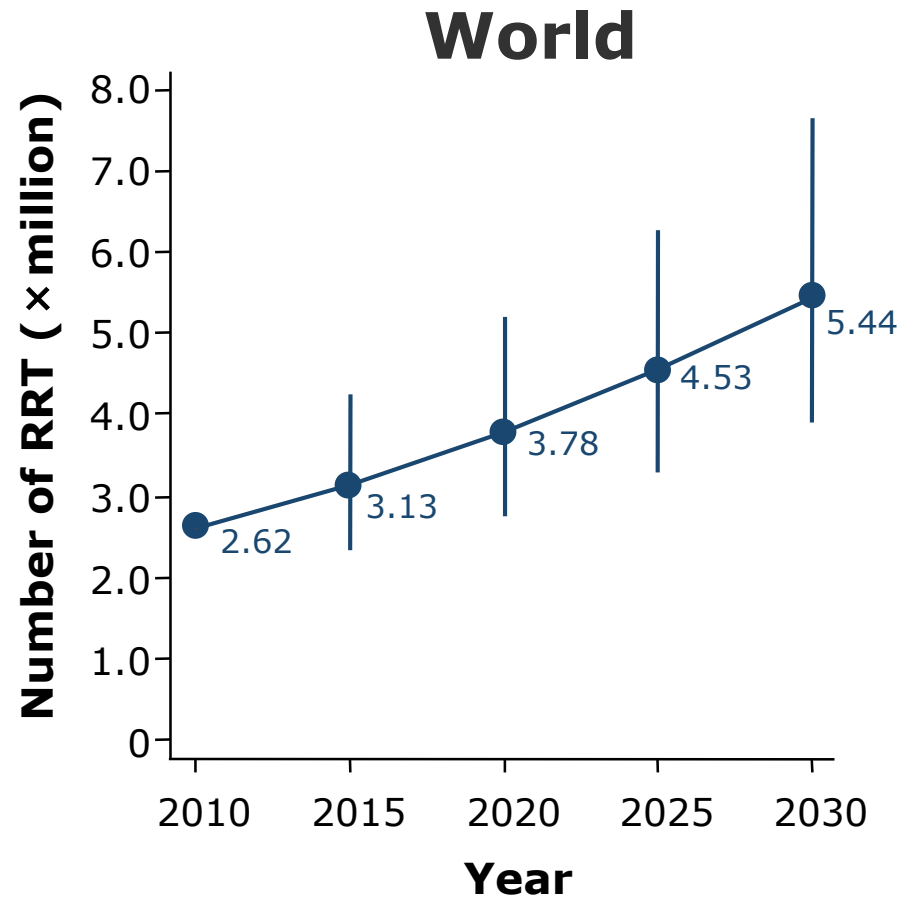
Kirchhoff S. Medicare coverage of end-stage renal disease (ESRD). <https://fas.org/sgp/crs/misc/R45290.pdf>. Accessed February 13, 2019.



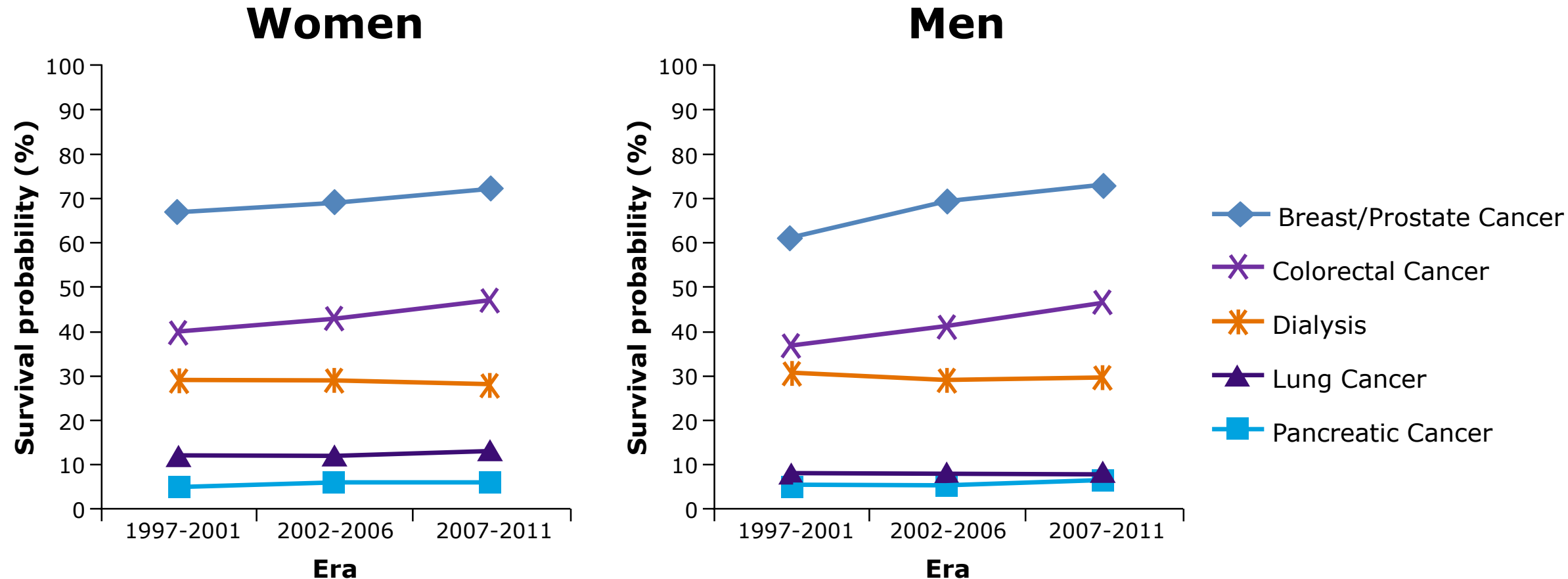
Diabetes Is the Leading Cause of Kidney Failure: US Data



Number of People Receiving Renal Replacement Therapy Is Projected to Double



Dialysis Survival Compared to Common Cancers



Unadjusted 10-year survival for all-cause mortality in Canada
N = 33,500 incident maintenance dialysis patients; 532,452 incident cancer patients

Quelle est la prévalence de IC dans une population diabétique?

- A: 3%
- B: 8%
- C: 12%
- D: 25%

Relation diabète et IC

- Chez pop. diabétique: la prévalence de IC est ↑ (4x plus) ainsi que la mortalité par IC (p/r IC non diabétique)
- Nouveau cas de IC à un rythme de 3.3% / an dans une pop. diabétique sans IC
- Association diabète / IC: risque accru d'hospitalisation pour IC de 33% (REACH registry)
 - ↑ mortalité de 37% (Registre suédois)
- IC est un facteur de risque indépendant pour le développement du diabète
 - ↑ 5 fois du risque chez une pop. IC âgée sur une période de 3-4 ans

Relation entre diabète et IC

- Athérosclérose accélérée → MCAS → Infarctus
- HTA → HVG → dysfonction diastolique (défaut de relaxation)
- Cardiomyopathie diabétique
 - Indépendante de la coronaropathie
 - Caractérisée par la fibrose myocardique
- Atteinte de la microcirculation
- Stress oxydatif / dysfonction endothéliale

Relation entre diabète et IC

- Axe cardiorénal
 - Relation cœur-rein (relation inverse DFG_e / sévérité IC)
 - Favorisé par HTA / médiateurs neuro-hormonaux / dysfonction endothéliale / inflammation systémique
- IC favorise un état de résistance à l'insuline

Relation entre diabète et IC

- Etudes de sécurité cardiovasculaire des hypoglycémifiants ont démontré:
 - ↓ de HbA1C n'amène pas nécessairement une ↓ des événements CV majeurs
- 2 classes d'hypoglycémifiants se sont démarqués par leur capacité de protection cardio/rénale
 - iSGLT2
 - Analogue du GLP1

Méta-analyse

Trial	GLP1-RA					SGLT2i		
	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Median follow-up time, y	2.1	3.8	2.1	3.2	1.6	3.1	2.4	4.2
Trial participants, n	6068	9340	3297	14 752	9463	7020	10 142	17 160
Age, y, mean	60.3	64.3	64.6	62.0	64.1	63.1	63.3	63.9
Female sex, n (%)	2894 (30.7)	3337 (35.7)	1295 (39.3)	5603 (38.0)	2894 (30.6)	2004 (28.5)	3633 (35.8)	6422 (37.4)
Proportion of patients with established atherosclerotic cardiovascular disease, n (%)	6068 (100)	6775 (72.5)	2735 (83.0)	10 782 (73.1)	9463 (100)	7020 (100)	6656 (66)	6974 (41)
History of heart failure, n (%)	1922 (20.3)	1667 (17.8)	777 (23.6)	2389 (16.2)	1922 (20.3)	706 (10.1)	1461 (14.4)	1724 (10.0)
eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² , n (%)	1407 (23.2)	2158 (23.1)	939 (28.5)	3191 (21.6)	NA	1819 (25.9)	2039 (20.1)	1265 (7.4)

ECVM

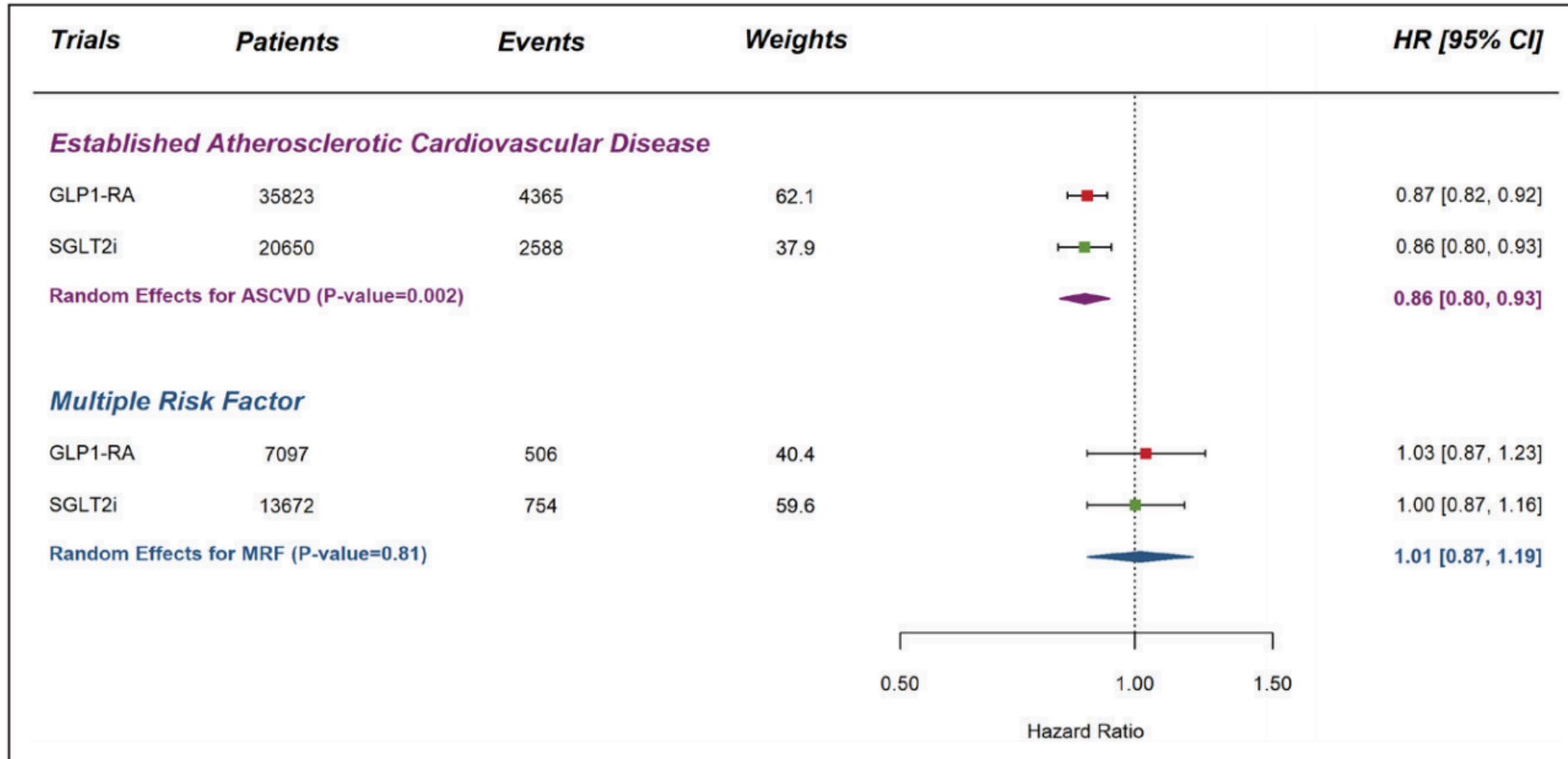


Figure 1. Meta-analysis of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) trials on the composite of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death stratified by the presence of atherosclerotic cardiovascular disease.

Hospitalisation pour IC

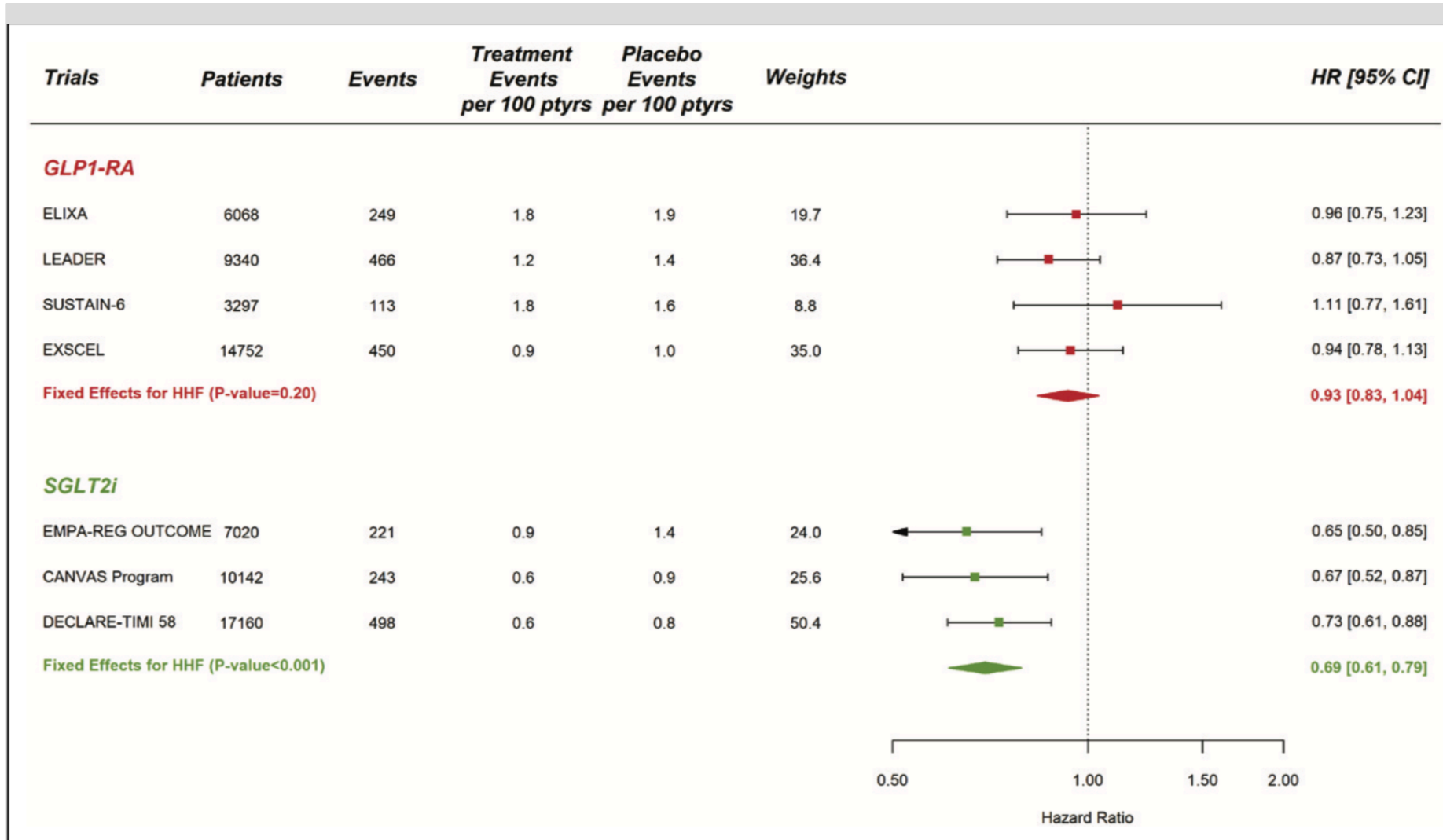
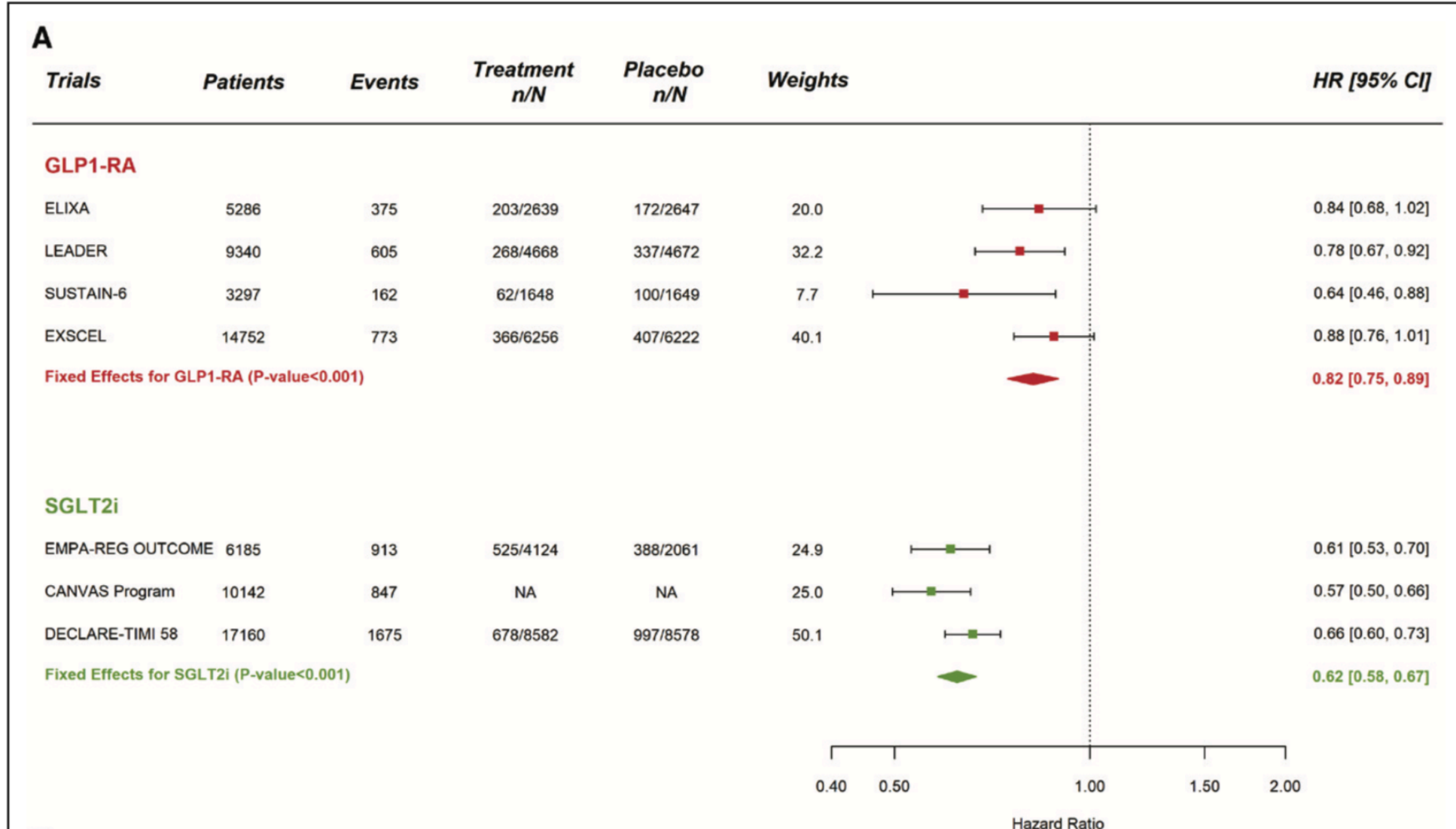


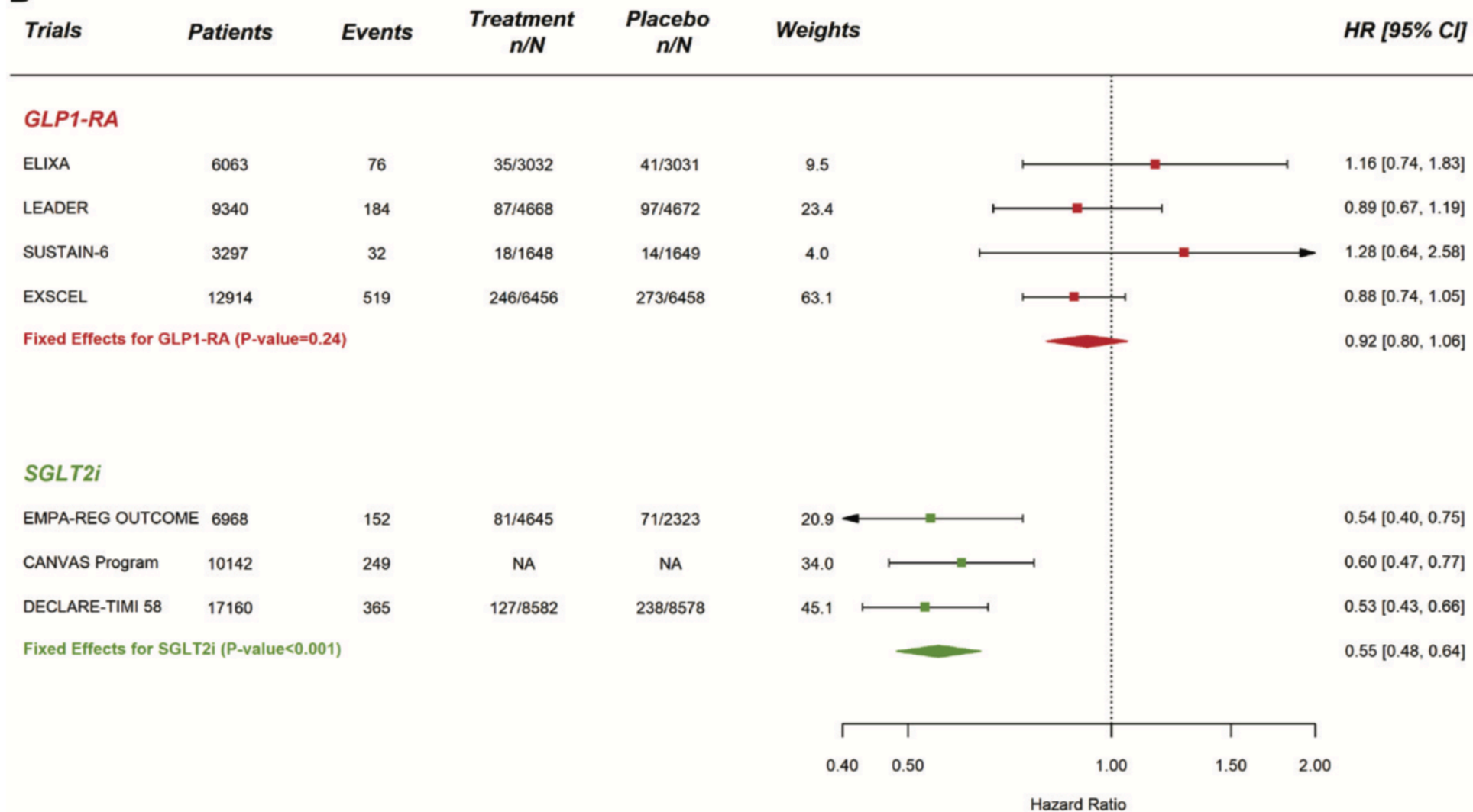
Figure 2. Meta-analysis of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) trials on hospitalization for heart failure (HHF) stratified by drug class.

Protection rénale



Protection rénale (sans macroalbuminurie)

B



Analogues GLP1 vs iSGLT2

- ↓ ECVM en prévention secondaire
- Pas d'impact sur la réduction des hospitalisations pour IC
- Moins d'impact sur la progression de la maladie rénale, n'ayant pas d'effet sur la diminution de la DFGe, la survenue de la maladie rénale terminale ou de décès de cause rénale

iSGLT2 méta-analyse

	EMPA-REG OUTCOME ¹	CANVAS Program ²	DECLARE-TIMI 58 ³
Drug	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Doses analysed	10 mg, 25 mg (once daily)	100 mg, 300 mg (once daily)	10 mg (once daily)
Median follow-up time, years	3.1	2.4	4.2
Trial participants	7020	10 142	17 160
Age, mean	63.1	63.3	63.9
Women	2004 (28.5%)	3633 (35.8%)	6422 (37.4%)
Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease	7020 (100%)	6656 (65.6%)	6974 (40.6%)
Patients with a history of heart failure	706 (10.1%)	1461 (14.4%)	1724 (10.0%)
Patients with eGFR <60 mL/min per 1.73 m ²	1819 (25.9%)	2039 (20.1%)	1265 (7.4%)

Data are n (%) unless otherwise specified. The CANVAS Program consisted of two trials, CANVAS and CANVAS-R, but are presented combined. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

Table: Randomised controlled phase 3/4 clinical trials of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

ECVM

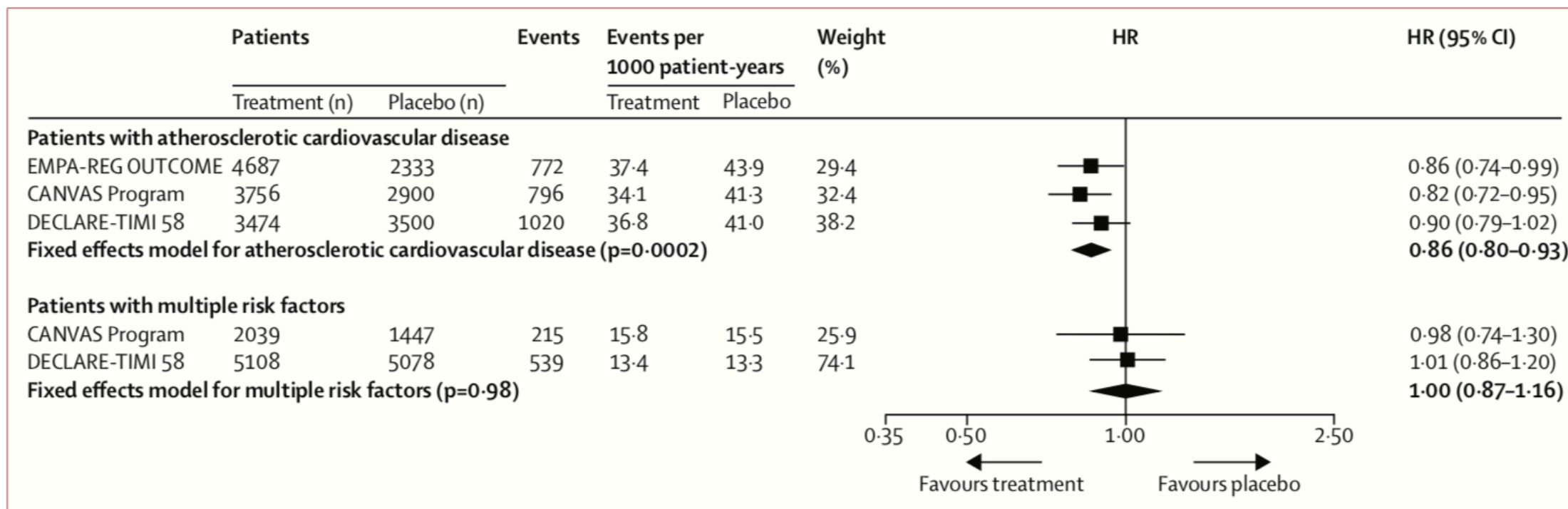


Figure 1: Meta-analysis of SGLT2i trials on the composite of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death (major adverse cardiovascular events) stratified by the presence of established atherosclerotic cardiovascular disease

Hospitalisation pour IC selon présence de IC

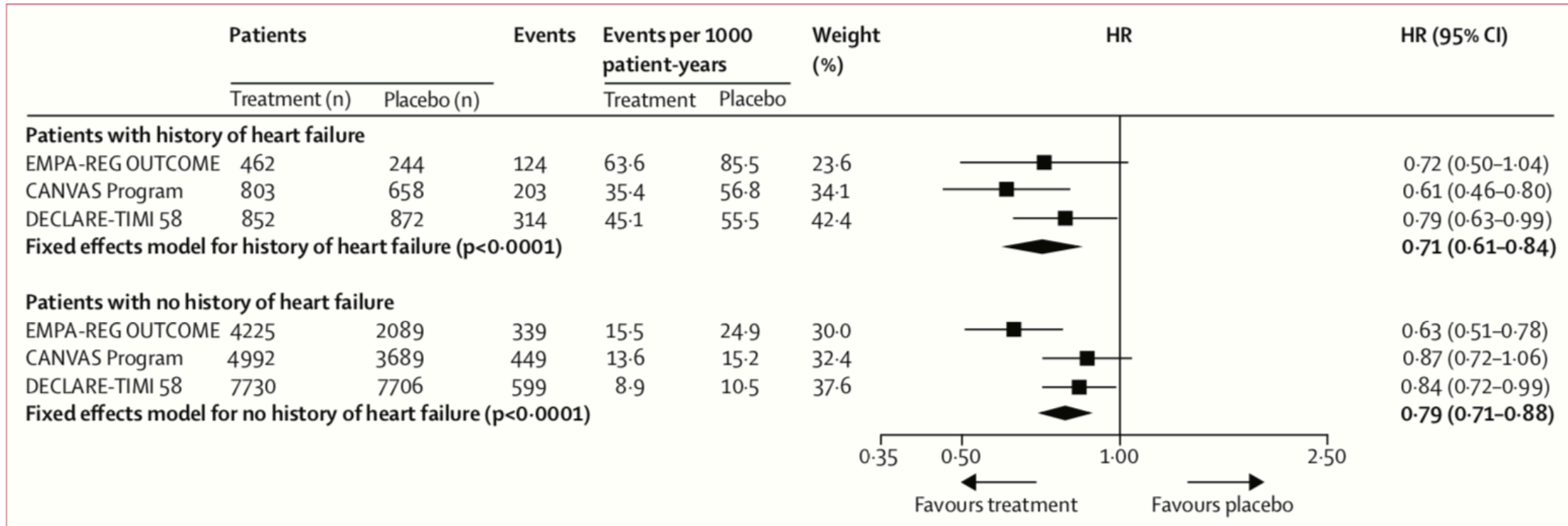


Figure 3: Meta-analysis of SGLT2i trials on hospitalisation for heart failure and cardiovascular death stratified by history of heart failure

Protection rénale

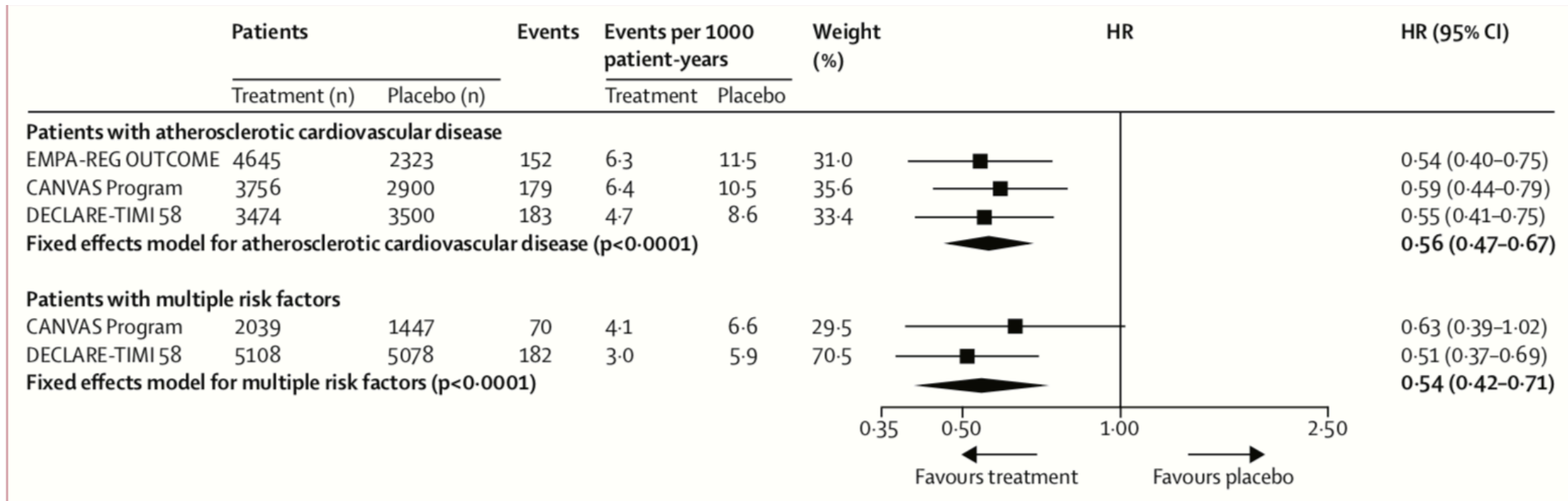
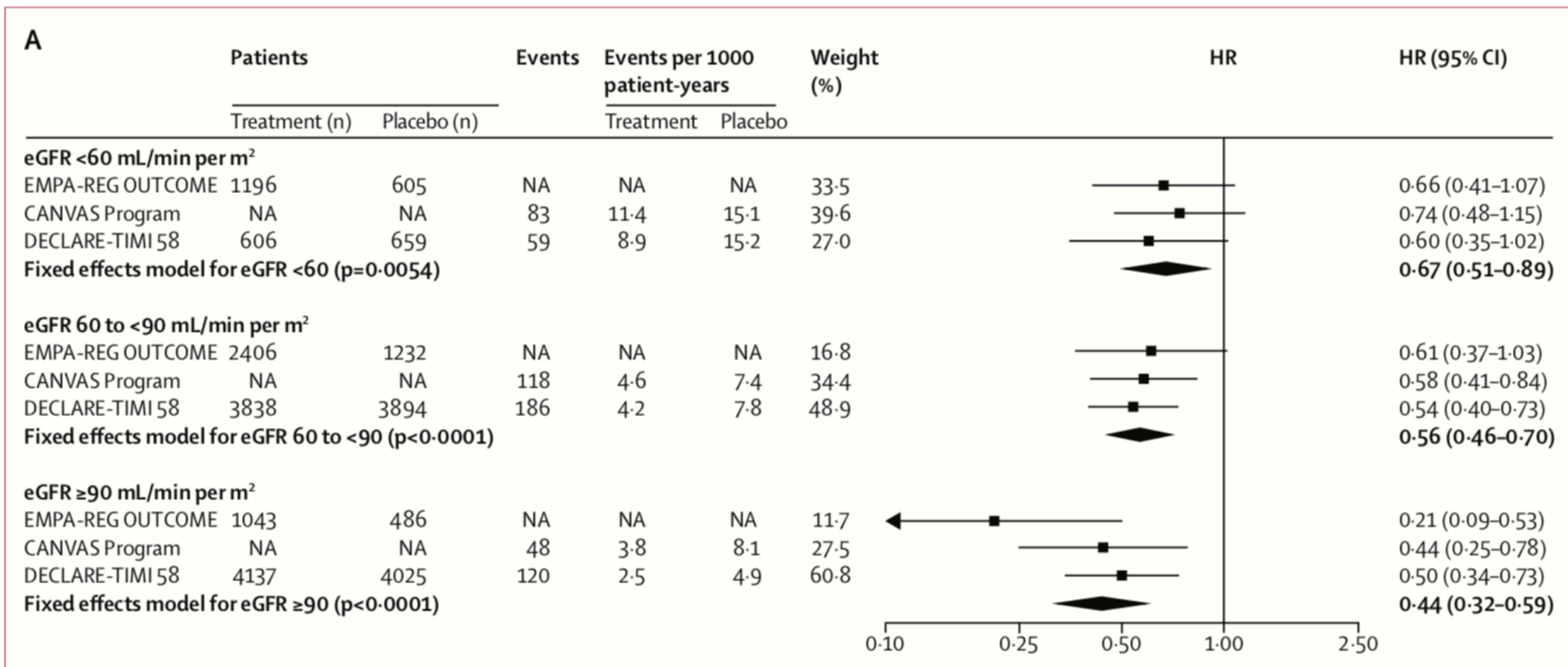


Figure 4: Meta-analysis of SGLT2i trials on the composite of renal worsening, end-stage renal disease, or renal death stratified by the presence of established atherosclerotic cardiovascular disease

Protection rénale selon DFGe



Hospitalisation pour IC selon DFGe

B

eGFR <60 mL/min per m²

EMPA-REG OUTCOME	1212	607	94	14.9	25.8	36.5
CANVAS Program	NA	NA	98	11.6	21.3	36.1
DECLARE-TIMI 58	606	659	77	12.3	19.3	27.4

Fixed effects model for eGFR <60 (p<0.0001)

eGFR 60 to <90 mL/min per m²

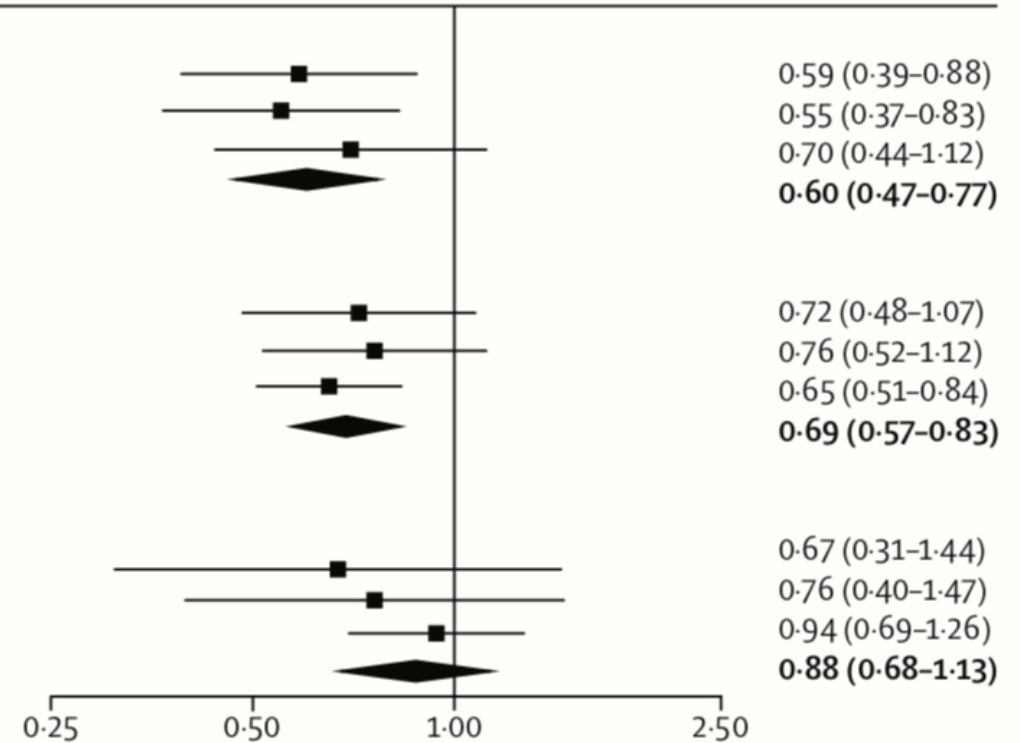
EMPA-REG OUTCOME	2423	1238	100	8.4	11.7	21.3
CANVAS Program	NA	NA	108	4.6	6.1	23.4
DECLARE-TIMI 58	3838	3894	251	6.5	9.9	55.2

Fixed effects model for eGFR 60 to <90 (p<0.0001)

eGFR ≥90 mL/min per m²

EMPA-REG OUTCOME	1050	488	27	5.4	7.9	11.3
CANVAS Program	NA	NA	37	3.7	5.1	15.7
DECLARE-TIMI 58	4137	4025	170	5.1	5.4	73.0

Fixed effects model for eGFR ≥90 (p=0.31)



Méta-analyse

- Les effets les plus marqués des iSGLT2 sont au niveau de la réduction des hospitalisations en insuffisance cardiaque et en protection rénale
 - Le bénéfice sera modulé selon DFGe de base
- Effet modéré a/n du ECVM, mais significatif

- Donc la classe des iSGLT2 a des avantages thérapeutiques pour notre patient par rapport aux analogues de la GLP1 en prévenant l'hospitalisation pour IC et le déclin de la fonction rénale

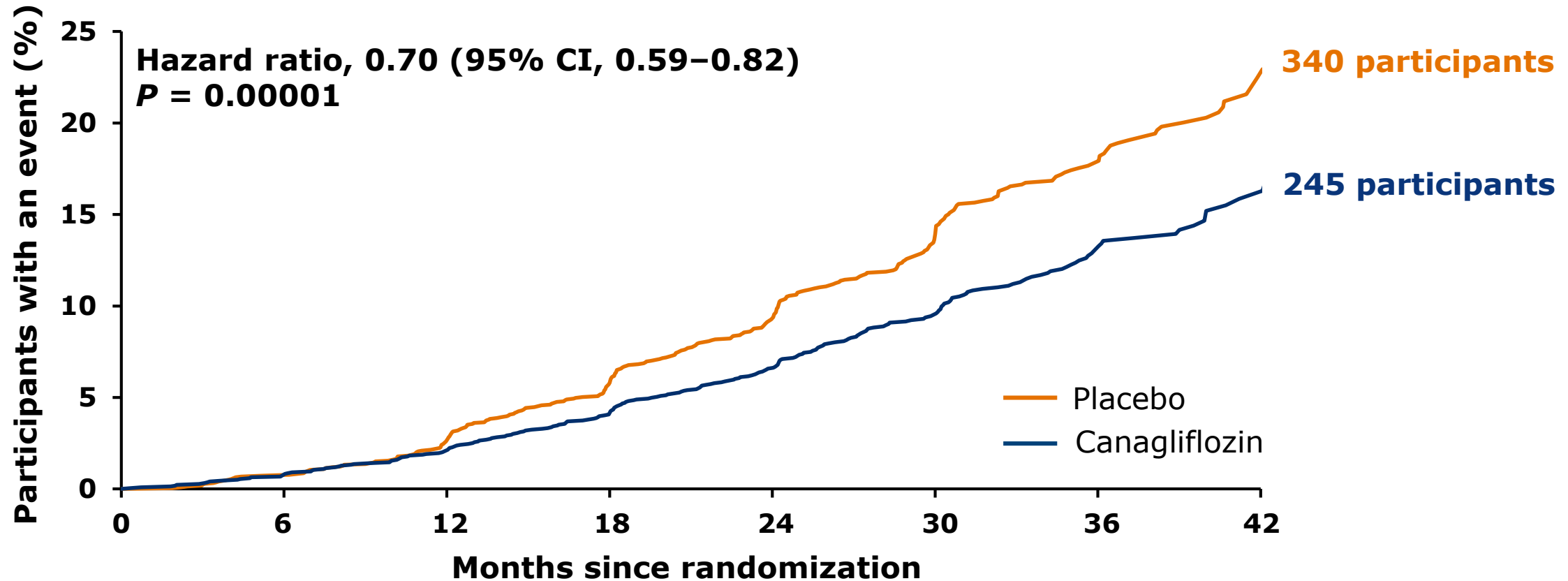
CREDESCENCE

Canagliflozin and Renal Events in
Diabetes with Established Nephropathy
Clinical Evaluation



CREDESCENCE

Primary Outcome: ESKD, Doubling of Serum Creatinine, or Renal or CV Death

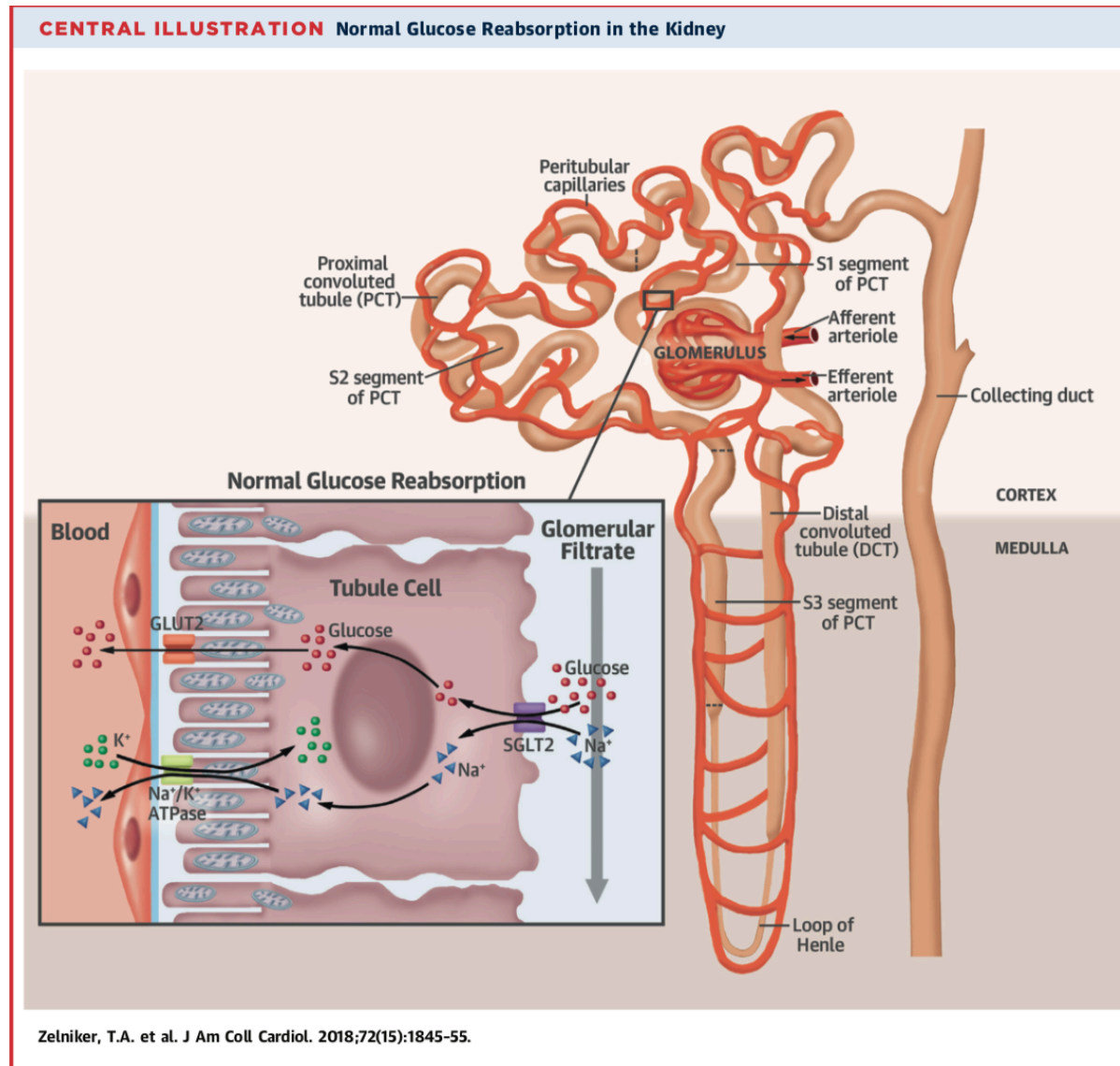


No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

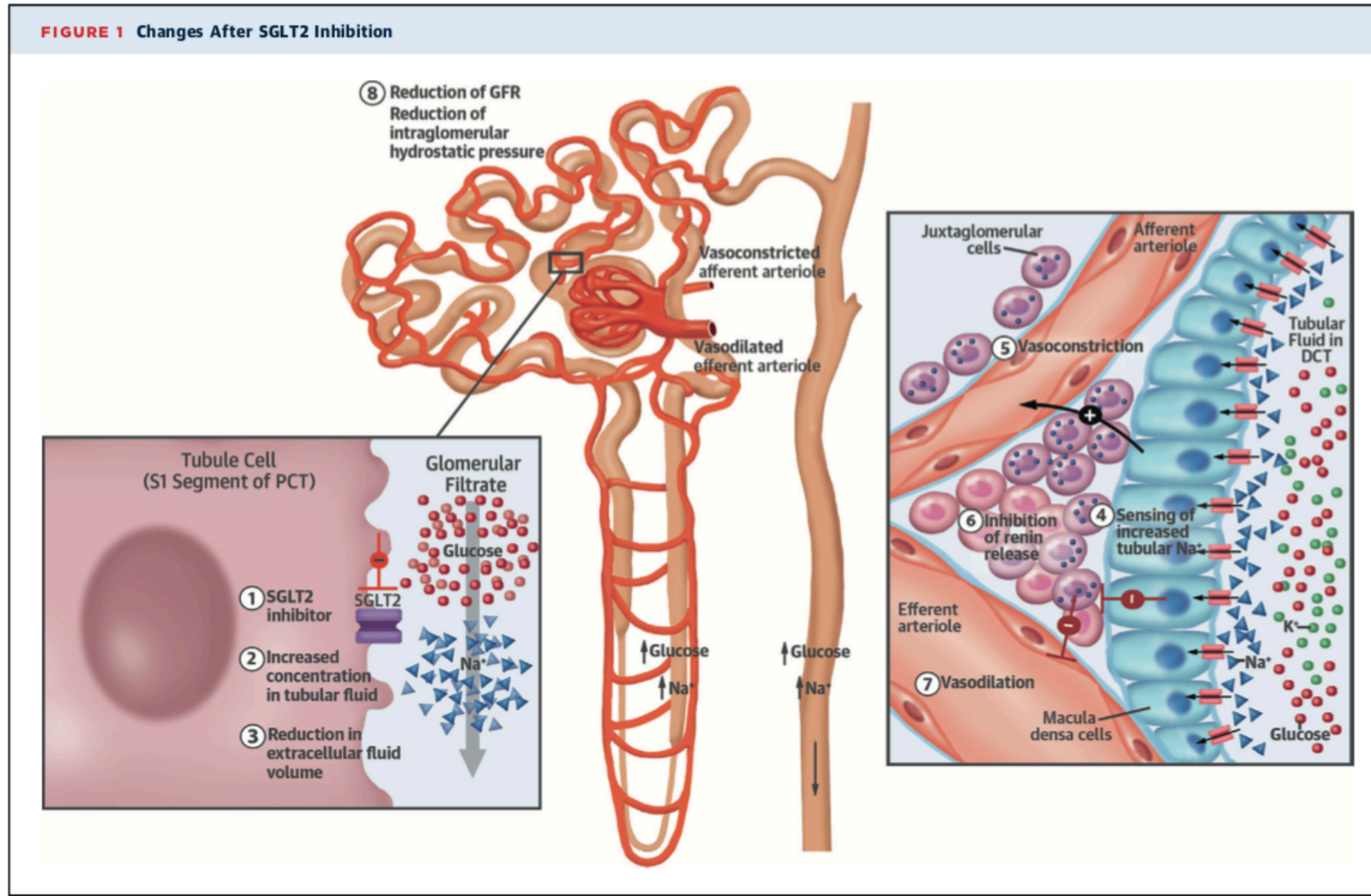
Summary

Primary	Hazard ratio (95% CI)	P value	
1. ESKD, doubling of serum creatinine, or renal or CV death	0.70 (0.59–0.82)	0.00001	✓
Secondary			
2. CV death or hospitalization for heart failure	0.69 (0.57–0.83)	<0.001	✓
3. CV death, MI, or stroke	0.80 (0.67–0.95)	0.01	✓
4. Hospitalization for heart failure	0.61 (0.47–0.80)	<0.001	✓
5. ESKD, doubling of serum creatinine, or renal death	0.66 (0.53–0.81)	<0.001	✓
6. CV death	0.78 (0.61–1.00)	0.0502	Not significant
7. All-cause mortality	0.83 (0.68–1.02)	–	Not formally tested
8. CV death, MI, stroke, hospitalization for heart failure, or hospitalization for unstable angina	0.74 (0.63–0.86)	–	Not formally tested

Néphron en condition normale



Action du iSGLT2 a/n du néphron



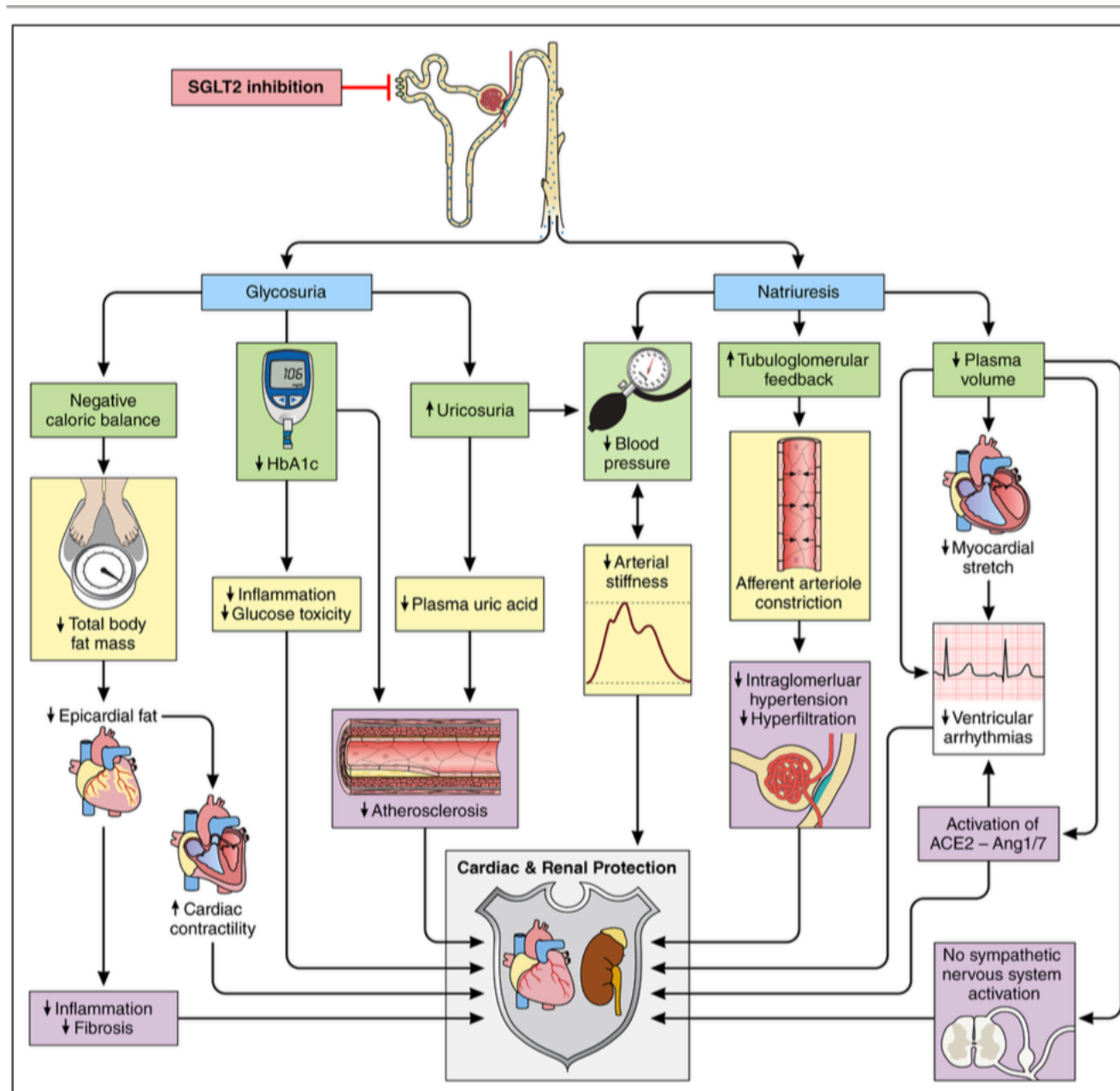
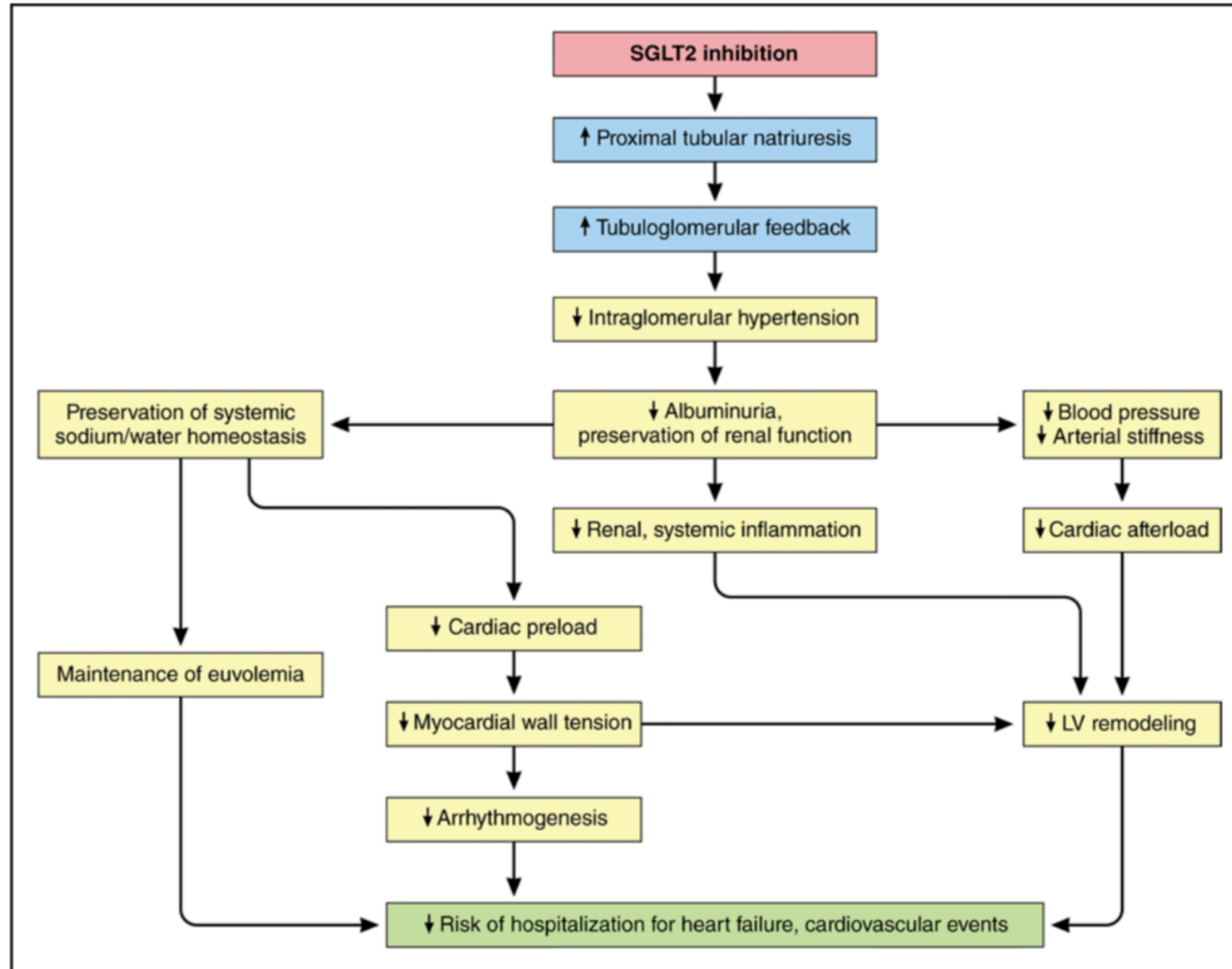


Figure 2. Physiologic mechanisms implicated in the cardiovascular and renal protection with SGLT2 inhibition. HbA1c indicates hemoglobin A1c; and SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

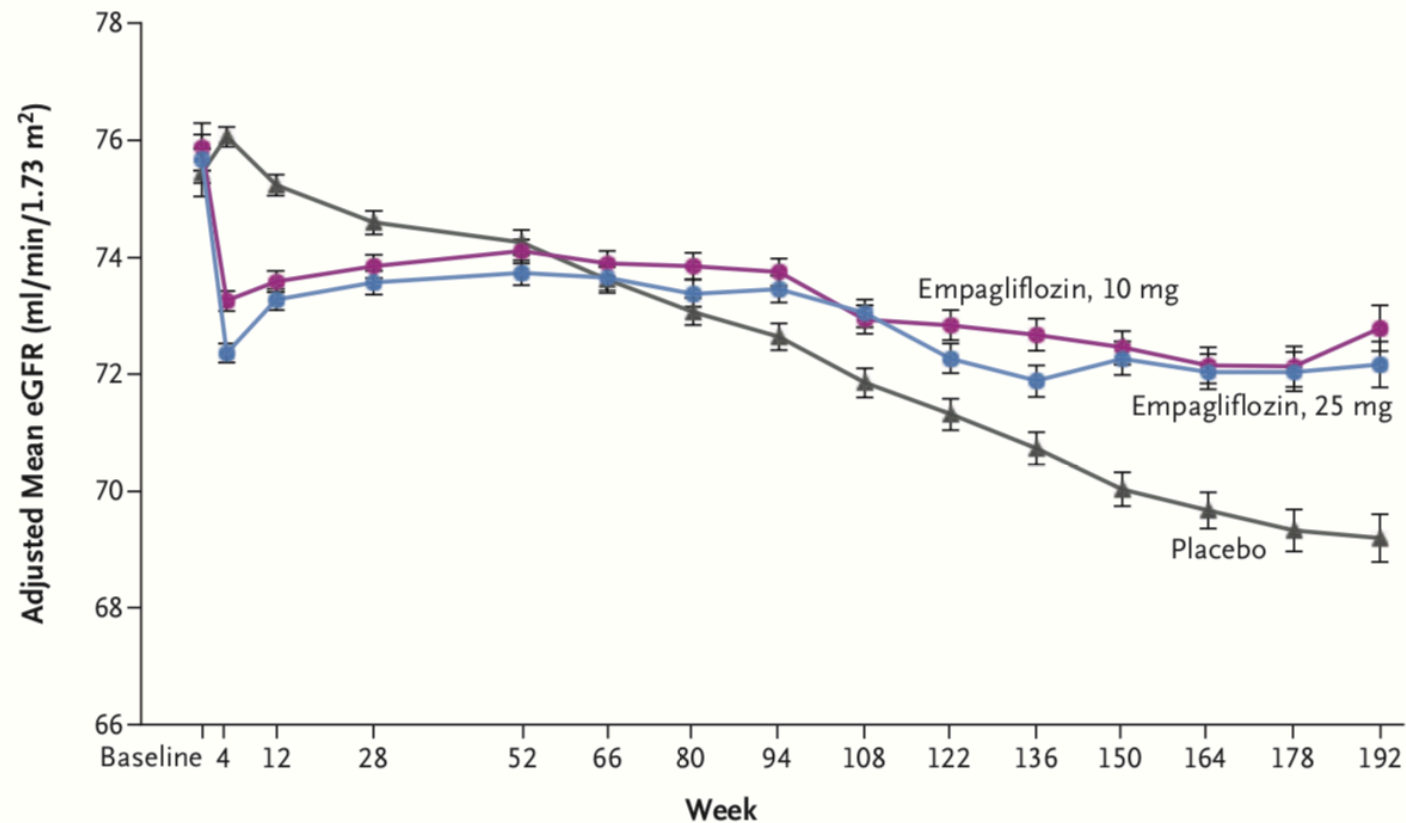
Hypothèse réno-cardiaque de la protection CV



iSGLT2 à quoi on peut s'attendre

- ↓ TA systolique 4-6mmHg et diastolique de 1-2mmHg
- ↓ DFGe environ de 5 cc/min/ 1.73 m² initialement mais stabilisation par la suite

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

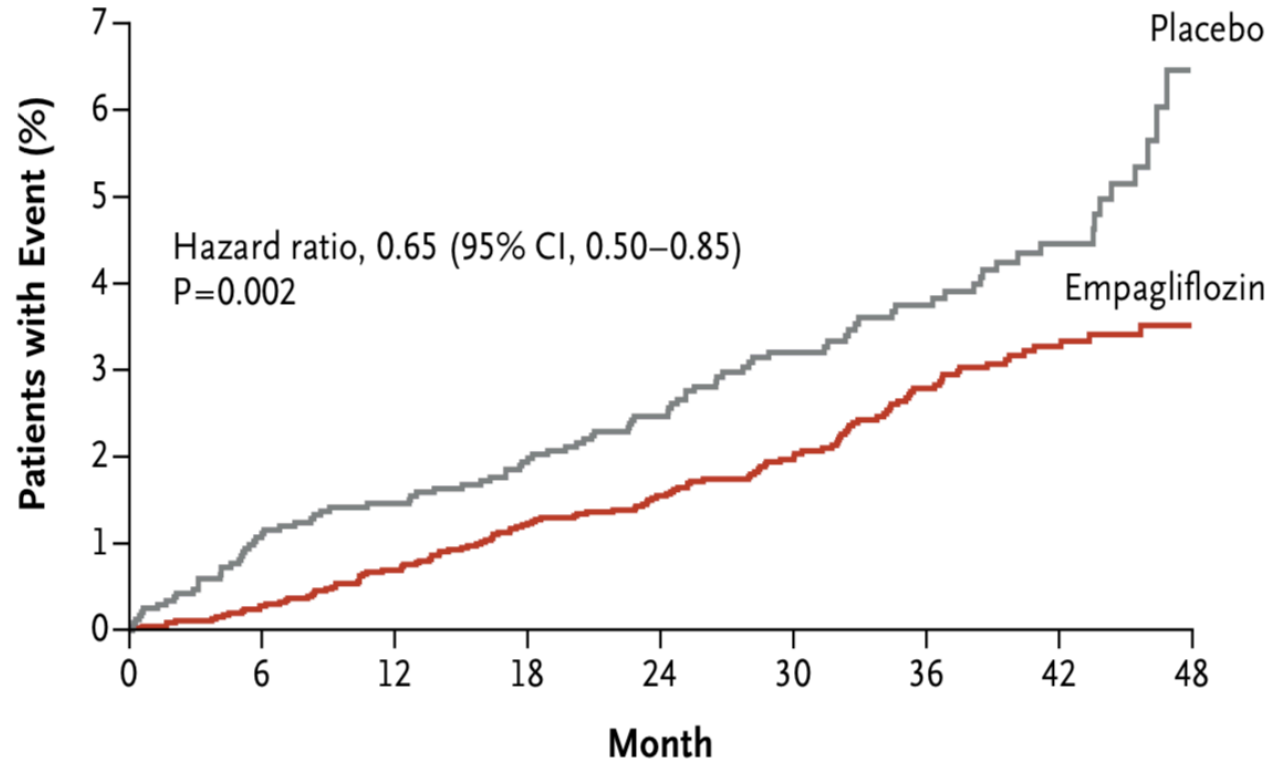
Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

iSGLT2 à quoi on peut s'attendre

- ↓ TA systolique 4-6mmHg et diastolique de 1-2mmHg
- ↓ DFGe environ de 5 cc/min/ 1.73 m² initialement mais stabilisation par la suite
- ↓ albuminurie de 30-40%
- ↓ poids de 2-3kg
- ↓ HbA1C de 0.7%

- Effets bénéfiques d'installation rapide (dans les 3 premiers mois)

D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

iSGLT2 Effets secondaires

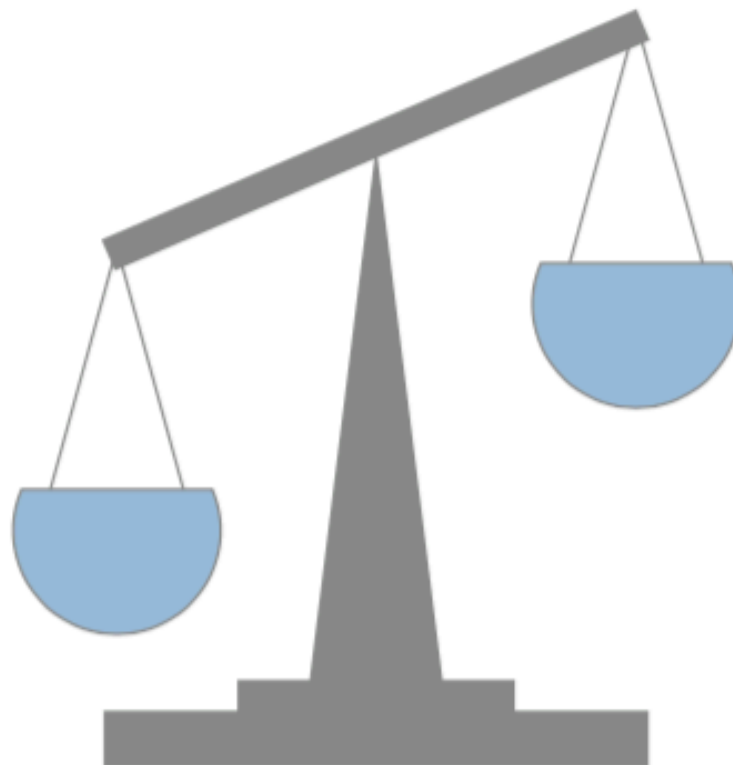
- ↑ des infections génitales mycotiques
 - Placebo 3% / Femme 9-18% / Homme 4-9%
- Déplétion volémique
 - Gens âgés / dose max de iSGLT2 / lasix / ↓ DFGe
- Acidocétose euglycémique
 - Demeure rare mais on doit y penser
 - En association avec un état insulinoprive et / ou déplétion volémique
 - Oubli d'insuline ou ↓ agressive des doses, maladie aigüe sévère, exercice intensif, déshydratation, chirurgie, diète faible en carbohydrate, R-OH excessif

iSGLT2 Effets secondaires

- Amputation / Fracture
 - Avec canagliflozin
 - Non retrouvé dans l'étude Credence
- Faible taux d'hypoglycémie
 - ↓ Glucosurie avec la ↓ de la glycémie

FIGURE 2 Overview of Described Effects of SGLT2 Inhibitors

Favorable effects
Reduction of pre-load (diuretic effects)
Reduction of afterload (blood pressure, arterial stiffness)
Improvement of mitochondrial efficiency
Delay of decline in eGFR
Delay of micro- and macroalbuminuria
Weight loss
Reduction in epicardial adipose tissue
Improvement in glycemia
Reduction in uric acid



Unfavorable effects
Amputations (in particular toe, metatarsal)
Volume depletion/Hypotension
Diabetic ketoacidosis
Fractures
Urinary and genital infections

iSGLT2 Précautions

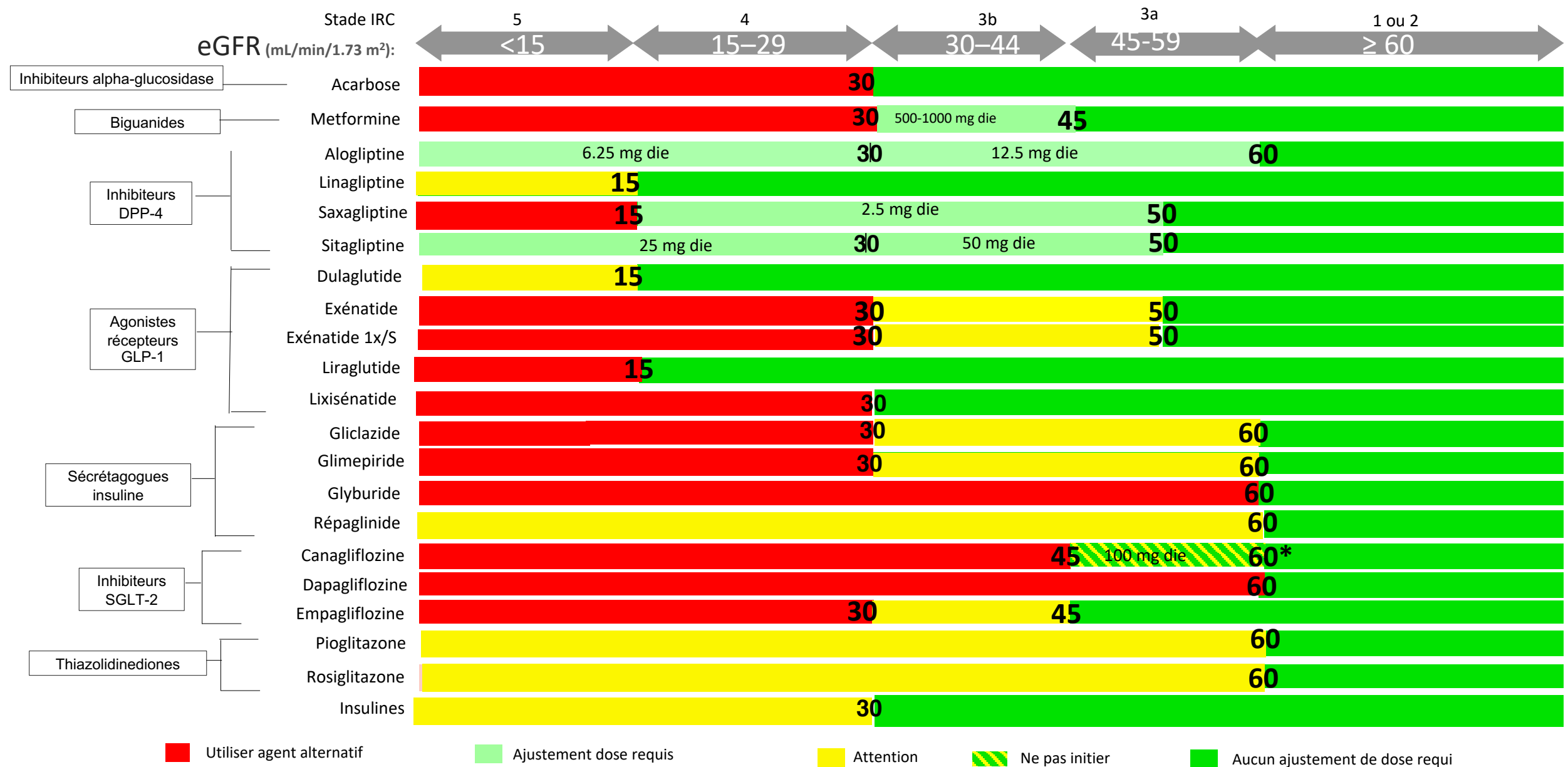
- Ne pas débiter si état d'hypovolémie
 - Attention au contexte péri-opératoire et / ou maladie aiguë
 - Doit faire parti des médicaments à cesser selon état clinique
- Si euvolémique et diurétique à bord
 - Prévoir les cesser ou diminuer la dose selon le contexte clinique (de 50%)
- Prévoir ↓ dose d'insuline à l'introduction (de 20%)

Retour sur le cas de notre patient

- Patient avec cardiomyopathie ischémique (prévention secondaire)
- Atteinte rénale significative
- HbA1C hors des cibles visées
- Cliniquement euvolémique TA 100/60

- Bénéficierait d'un iSGLT2 > analogue du GLP1
 - Empagliflozin 10mg po die
 - ↓ dose du furosémide à 20mg die (50%)
 - TA et pcreat à suivre de près
- Poursuivre par la suite l'ajustement des hypoglycémiantes pour atteindre les cibles de HbA1C d'ici 3 mois

Agents antihyperglycémiques et fonction rénale



Couverture des antihyperglycémiant par la RAMQ

Classe	Médicament	\$/jour à dose max	MONO si SU et MET NT ou CI	+ MET si SU CI, NT ou INEFF	+ SU Si Met CI, NT ou INEFF	Si MCV + A1c>7	+ MET si DPP4i INEFF, NT ou CI et IMC > 30 et A1c haute	Si autre SU NT ou INEFF
Biguanides Inhibiteurs de l'α-glucosidase	Metformine (Glucophage)	0.18						
	Acarbose (Glucobay)	1.03						
Inhibiteurs du DPP-4	Alogliptine (Nesina)	2.10	EN167	EN148 (EN150 Kazano)	EN149			
	Linagliptine (Trajenta)	2.25	EN167	EN148 (EN150 Jentaduetto)				
	Saxagliptine (Onglyza)	2.30		EN148 (EN150 Komboglyze)	EN149			
	Sitagliptine (Januvia)	2.62	EN167	EN148 (EN150 Janumet et XR)				
Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine (Invokana)	2.62	EN167	EN148	EN149			
	Dapagliflozine (Forxiga)	2.45		EN148 (EN150 Xigduo)	EN149			
	Empagliflozine (Jardiance)	2.62	EN167	EN148 (EN219 Synjardy)		EN179		
Agonistes des GLP-1R	Liraglutide (Victoza)	6.85					Form	
	Exenatide (Byetta)	2.49						
	Exenatide QW (Bydureon)	6.85						
	Dulaglutide (Trulicity)	6.85					Form	
	Semaglutide (Ozempic)	6.85						
Thiazolidinédiones	Pioglitazone (Actos)	1.05	EN121	EN118	EN119	EN117		
	Rosiglitazone (Avandia)	2.87	EN121	EN118 (EN81 Avandamet)	EN119	EN117		
Sécrétagogues de l'insuline	Gliclazide (Diamicon)	0.50						
	Glimepiride (Amaryl)	0.77						EN23
	Glyburide (Diabeta)	0.23						
	Repaglinide (GlucoNorm)	0.84						

Vert = sur la liste générale: aucun code ou formulaire requis

Orange = Médicament d'exception: code ou formulaire requis

NT=Non-toléré INEFF=Inefficace CI=Contre-indiqué SU=Sulfonylurée MET=Metformine Mono=Monothérapie Form=Formulaire de médicament d'exception requis

EN199 requiert 3 mois stabilité aux composantes individuelles

<http://www.dryale.ca/> consulté le 19 décembre 2018

Etudes en cours

TABLE 1 Ongoing Cardiovascular Outcome and Heart Failure Trials Registered on ClinicalTrials.gov for Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, and Sotagliflozin

Drug and NCT Number	Trial Title	Trial Acronym	Estimated Enrollment (n)	Anticipated Completion Date	Duration (yrs)
Cardiovascular outcomes trials* in type 2 diabetes mellitus					
Dapagliflozin					
NCT01730534	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events	DECLARE-TIMI 58	17,276	7/18/2018	5.2
Ertugliflozin					
NCT01986881	Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease	VERTIS CV	8,000	10/31/2019	6.0
Sotagliflozin					
NCT03315143	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk	SCORED	10,500	3/1/2022	4.3
Heart failure (without diabetes)					
Empagliflozin					
NCT03057951	EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction	EMPEROR-Preserved	4,126	6/1/2020	3.3
NCT03057977	EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction	EMPEROR-Reduced	2,850	6/1/2020	3.2
NCT03128528	Effect of Empagliflozin on Reduction of Tissue Sodium Content in Patients With Chronic Heart Failure	ELSI	84	12/31/2019	2.5
NCT03198585	Empagliflozin in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction	Empire HF	189	1/1/2019	1.5
NCT03200860	Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure	EMPA-RESPONSE	80	12/1/2019	2.0
NCT03332212	Mechanistic Cardiac Magnetic Resonance Study to Investigate the Effects of Empagliflozin Treatment on Cardiac Physiology and Metabolism in Patients With Heart Failure	EMPA-VISION	86	3/6/2019	1.0
NCT03448406	Effect of 12 Weeks Treatment of Once Daily EMPagliflozin 10 mg Compared With Placebo on ExeRcise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients With Chronic HeArT FailUre With Preserved Ejection Fraction (HFpEF)	EMPERIAL-Preserved	300	6/7/2019	1.3
NCT03448419	Effect of 12 Weeks Treatment of Once Daily EMPagliflozin 10 mg Compared With Placebo on ExeRcise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients With Chronic HeArT FailUre With Reduced Ejection Fraction (HFrfEF)	EMPERIAL-Reduced	300	6/7/2019	1.3
NCT03485222	Safety and Efficacy of Empagliflozin versus Placebo on Top of Guideline-directed Medical Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction without Diabetes	EMPA-TROPISM	80	12/2020	0.5
Dapagliflozin					
NCT02653482	Effect of Dapagliflozin on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure	DEFINE-HF	250	9/1/2018	2.5
NCT03036124	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure	Dapa-HF	4,500	12/5/2019	2.8
Sotagliflozin					
NCT03292653	Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Activity of Sotagliflozin in Hemodynamically Stable Patients With Worsening Heart Failure		81	1/1/2019	1.1
NCT03521934	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure	SOLOIST-WHF	4,000	1/2021	2.5

TABLE 1 Continued

Drug and NCT Number	Trial Title	Trial Acronym	Estimated Enrollment (n)	Anticipated Completion Date	Duration (yrs)
Heart failure (with diabetes)					
Empagliflozin					
NCT02932436	Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Diastolic Function Compared to Usual Care in Type 2 Diabetics	EmDia	264	8/1/2018	1.8
NCT03030222	Empagliflozin Impact on Hemodynamics in Patients With Diabetes and Heart Failure	EMBRACE-HF	60	9/1/2018	1.2
NCT03271879	Empagliflozin Versus Placebo on the Rate of Arrhythmic Events in Heart Failure Patients	ERA-HF	128	6/1/2020	2.3
Canagliflozin					
NCT02920918	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure		88	11/1/2018	2.1
NCT03298009	Impact of a Short-term Treatment With Canagliflozin	Canacardia-HF	13	1/1/2019	1.2
Dapagliflozin					
NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes	REFORM	56	8/1/2017	2.4
NCT02956811	Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes?	DAPA-LVH	64	3/1/2019	2.0
NCT03030235	Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Pre-diabetes, and Preserved Ejection Fraction Heart Failure	PRESERVED-HF	320	3/1/2019	2.0
Ertugliflozin					
NCT03416270	ERTugliflozin triAl in Diabetes With Preserved or Reduced ejection Fraction Mechanistic Evaluation in Heart Failure	ERADICATE-HF	36	3/1/2021	3.0

*Cardiovascular outcome trials study major cardiac events (MACE), the composite of nonfatal myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death.

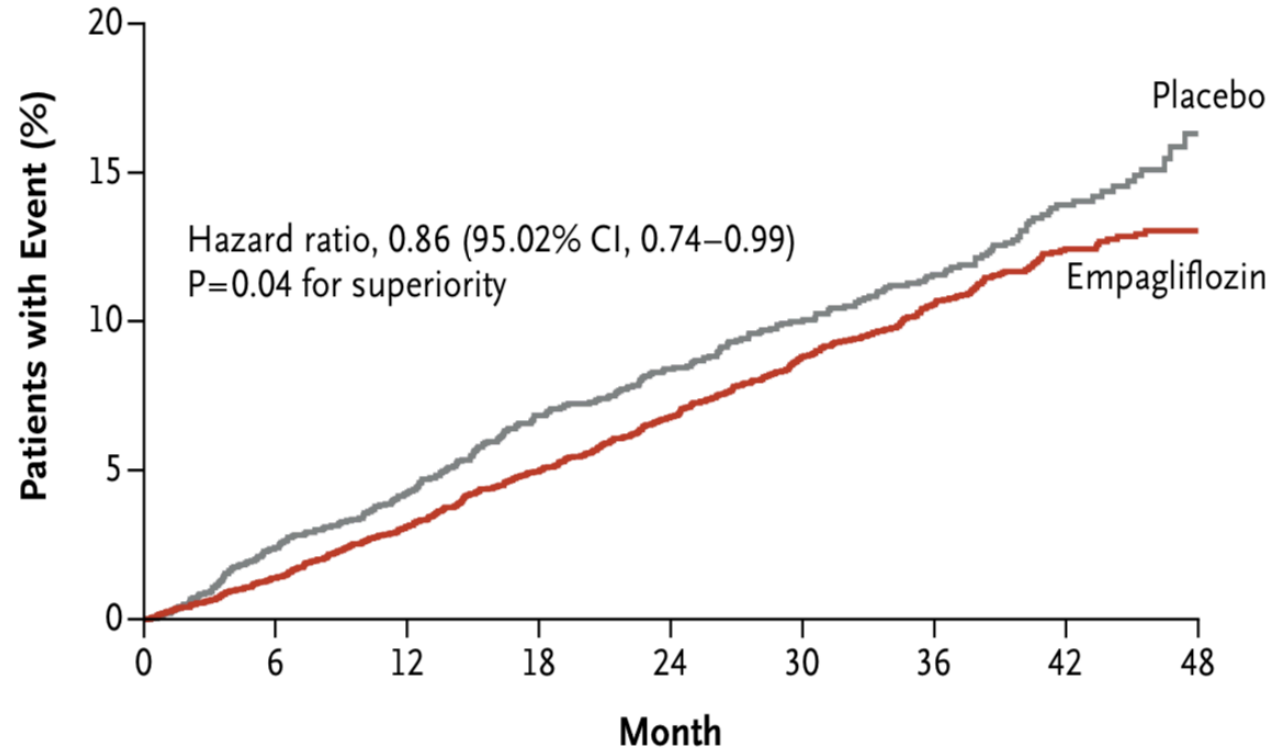
IC et diabète Conclusion

- Donc pour répondre à la question
 - Bien que le patient soit optimisé au goût du jour pour son insuffisance cardiaque, des gains importants en terme de survie, hospitalisation pour IC, et diminution de la progression de sa maladie rénale sont à réaliser en lui prescrivant une molécule ayant démontrée de tels impacts.





A Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

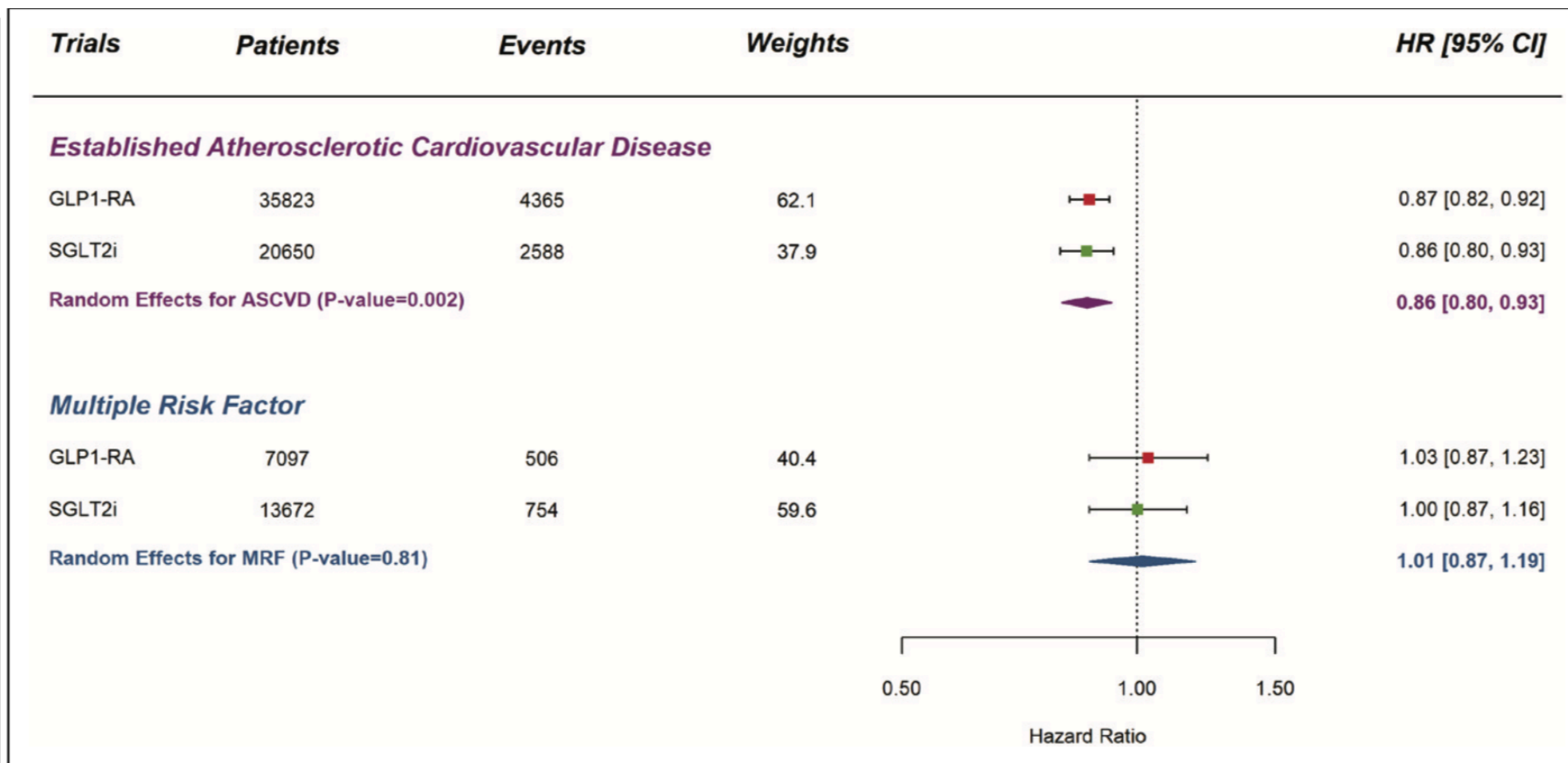
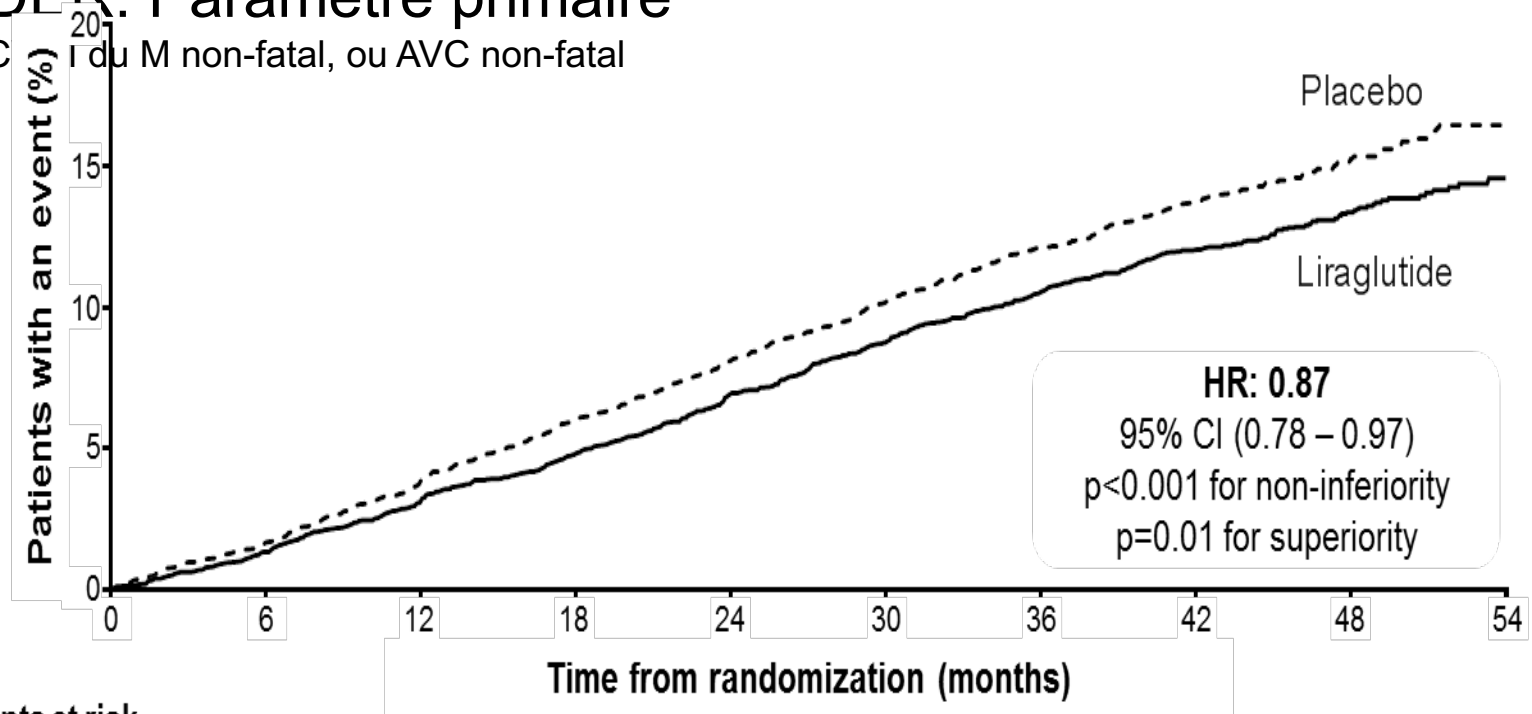


Figure 1. Meta-analysis of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) trials on the composite of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death stratified by the presence of atherosclerotic cardiovascular disease.

LEADER: Paramètre primaire

Décès CV, MI non-fatal, ou AVC non-fatal



Patients at risk

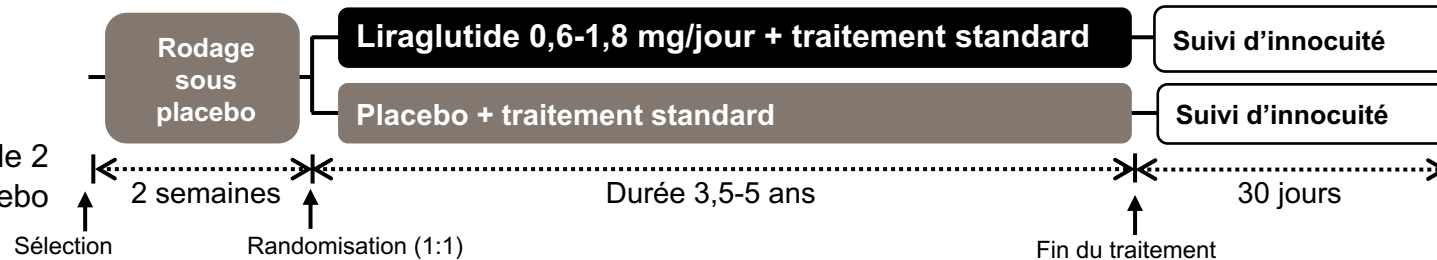
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

Structure de l'étude LEADER

9340 patients

- Double insu
- Période de rodage de 2 semaines sous placebo



Principaux critères d'inclusion

- Diabète de type 2, HbA_{1c} ≥ 7,0 %
- Aucun traitement antidiabétique antérieur; ADO et/ou insuline basale / insuline prémélangée
- ≥ 50 ans et maladie CV établie ou insuffisance rénale chronique
- ou
- ≥ 60 ans et facteurs de risque de maladie CV

Principaux critères d'exclusion

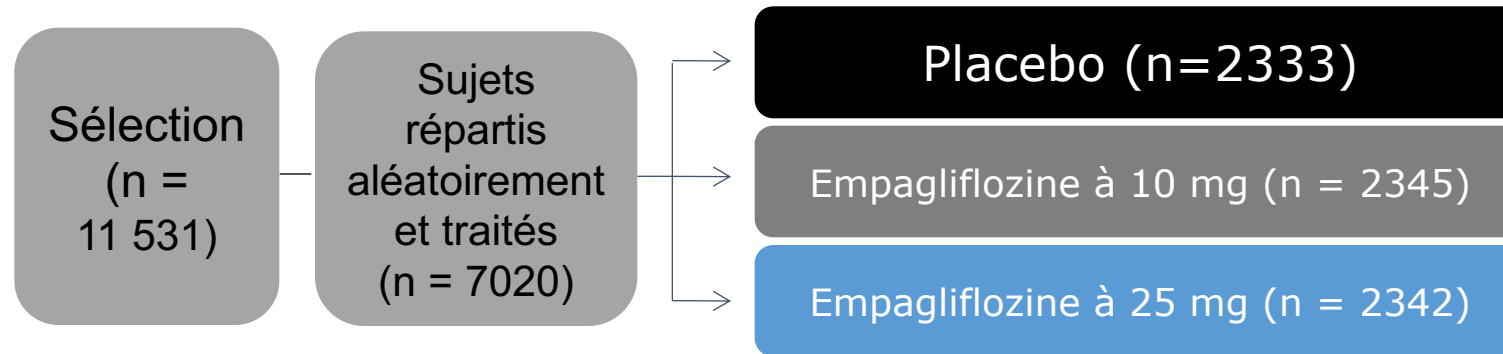
- Diabète de type 1
- Prise d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, d'un inhibiteur de la DPP-4, de pramlintide ou d'insuline à action rapide
- Antécédents personnels ou familiaux de NEM-2 ou de CMT

CV = cardiovasculaire; HbA_{1c} = hémoglobine glycosylée; ADO = antidiabétiques oraux; NEM-2 = néoplasie endocrinienne multiple de type 2; CMT = carcinome médullaire de la thyroïde.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016.

Étude complétée EMPA-REG OUTCOME®

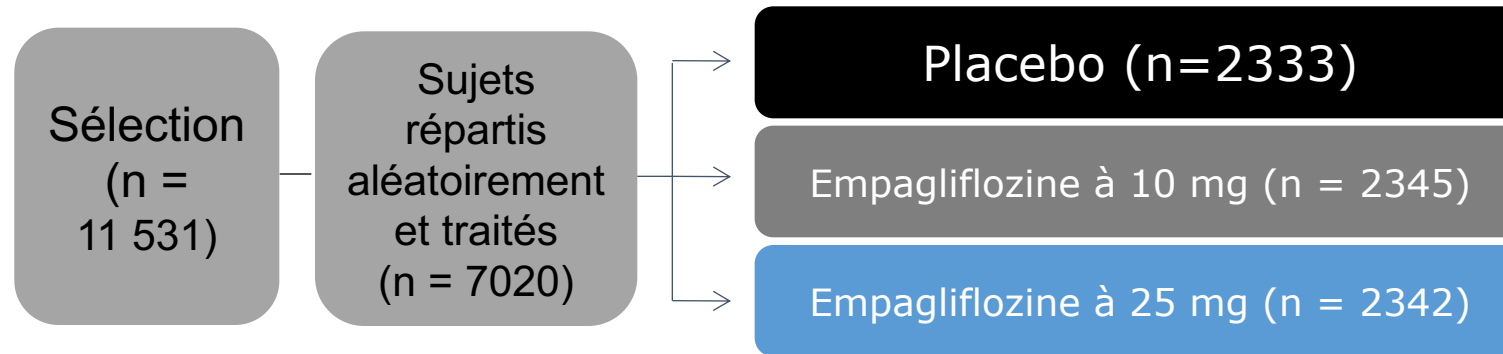
Plan de l'étude



- Le médicament à l'étude a été administré en plus du traitement standard.
 - Le traitement hypoglycémiant devait demeurer inchangé durant les 12 premières semaines
- Attribution du traitement à double insu
- L'étude devait se poursuivre jusqu'à ce que 691 patients présentent une manifestation liée au paramètre principal documenté
- Inclusion de patients en **prévention secondaires** seulement

Étude complétée EMPA-REG OUTCOME®

Plan de l'étude



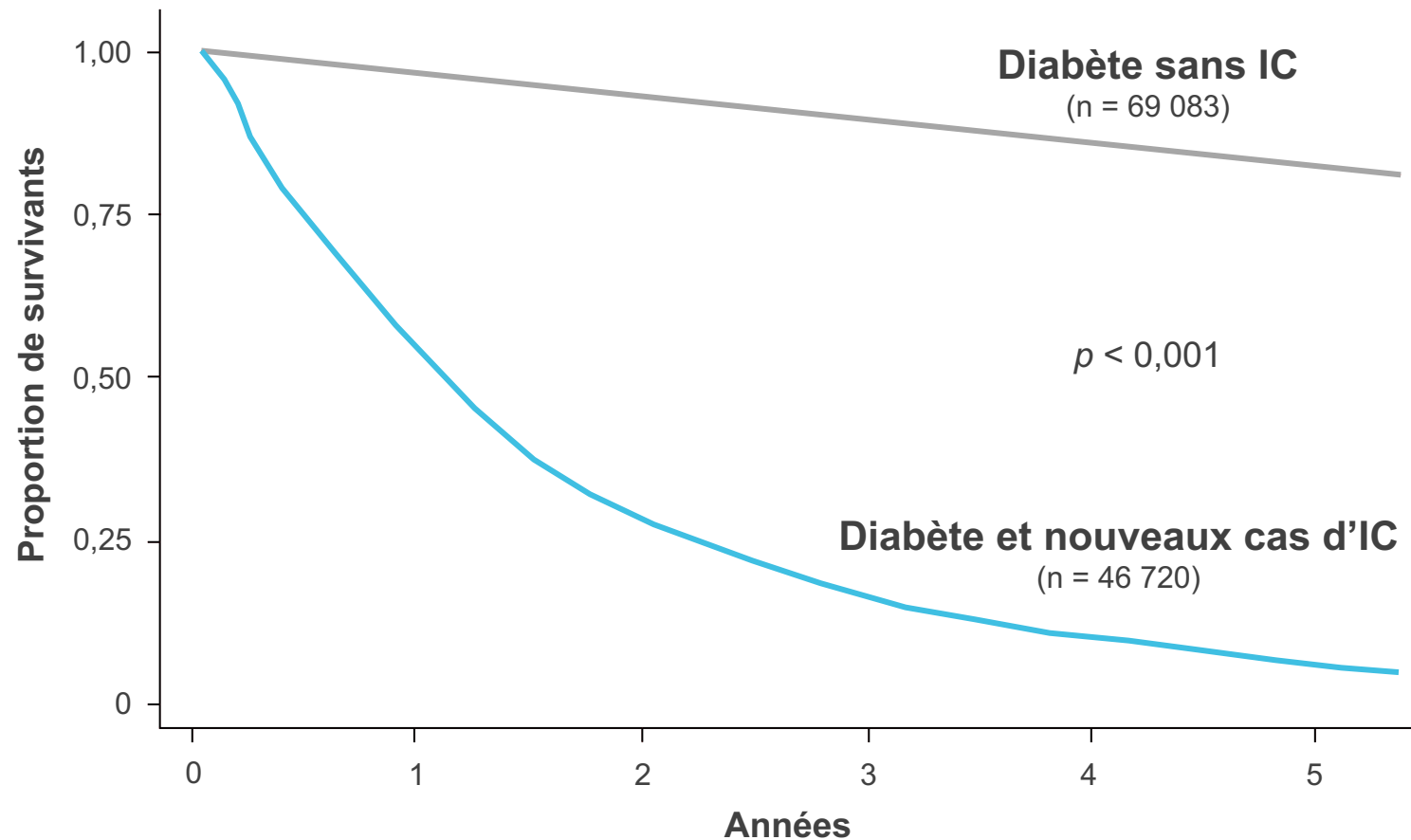
- Le médicament à l'étude a été administré en plus du traitement standard.
 - Le traitement hypoglycémiant devait demeurer inchangé durant les 12 premières semaines
- Attribution du traitement à double insu
- L'étude devait se poursuivre jusqu'à ce que 691 patients présentent une manifestation liée au paramètre principal documenté
- Inclusion de patients en **prévention secondaires** seulement

Ajouter un agent antihyperglycémique additionnel selon les besoins de l'individu en priorisant les caractéristiques du patient.

(agents présentés en ordre alphabétique par données de résultat CV):

Classe	Effet sur MCV	Hypo-glycémie	Poids	Diminution relative d'A1C en ajout à la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
Agonistes des récepteurs du GLP-1	lira: Supériorité dans DT2 avec MCV clinique exénatide LA & lixi: Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Effets secondaires GI, calculs biliaires Contre-indiqué si antécédent personnel/familial de cancer médullaire de la thyroïde ou MEN 2 Requiert injection sous-cutanée	\$\$\$\$
Inhibiteurs du SGLT-2	Cana & empa: Supériorité chez patients avec DT2 avec MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	Infections génitales, infections urinaires, hypotension, changements de C-LDL reliés à la dose. Attention si insuffisance rénale, diurétiques de l'anse, personnes âgées. Dapagliflozine ne doit pas être utilisée si cancer de la vessie. Acidocétoses diabétiques rares (peuvent arriver sans hyperglycémie). Risque augmenté de fractures et amputations avec canagliflozine. Diminution de la progression de néphropathie & hospitalisation en lien avec IC avec empagliflozine et canagliflozine chez patients avec MCV clinique	\$\$\$
Inhibiteurs du DPP-4	alo, saxa, sita: Neutre	Rare	Neutre	↓↓	Attention avec saxagliptine si insuffisance cardiaque Douleurs articulaires rares	\$\$\$
Insuline	glar: Neutre degludec: non inférieure à glar	Oui	↑↑	↓↓↓↓	Pas de dose plafond, régimes flexibles Requiert injection sous-cutanée	\$- \$\$\$\$
Thiazolidinediones	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	IC, oedème, fractures, cancer vessie rare (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), 6-12 semaines avant effet maximal	\$\$
Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)		Rare	Neutre	↓	Effets secondaires GI communs Requiert prise tid	\$\$
Sédrétagogues de l'insuline: Méglitinide Sulfonylurée		Oui Oui	↑ ↑	↓↓ ↓↓	Diminution plus rapide de la glycémie Diminution de la glycémie postprandiale avec méglitinides mais requièrent prise tid à qid. Gliclazide et glimépiride associés avec moins d'hypoglycémie que glyburide. Durabilité pauvre	\$\$ \$
Agent de perte de poids (orlistat)		Aucune	↓	↓	Effets secondaires GI Requiert prise tid	\$\$\$

La présence d'IC chez les patients atteints de diabète est associée à un risque accru de décès



Estimations de la survie à 5 ans selon la courbe de Kaplan-Meier pour 115 803 adultes de 65 ans ou plus atteints de diabète avec ou sans apparition d'IC, d'après les données de paiement à l'acte transmises au régime d'assurance-maladie (Medicare) des États-Unis

Études cardiovasculaires

	Canagliflozine 100 ou 300 mg 1 f.p.j.	Empagliflozine 10 ou 25 mg 1 f.p.j.	Liraglutide 1.8 mg* 1 f.p.j.	Semaglutide 0.5 ou 1.0 mg 1.f.p.s.
Classe	iSGLT-2	iSGLT-2	aGLP1	aGLP1
Étude	CANVAS	EMPA-REG	LEADER	SUSTAIN-6
Population	n=10142 MCV 66%	n=7020 MCV 100%	n=9340 MCV 72%	n=3297 MCV 72%
Durée	2.4 ans	3.1 ans	3.8 ans	2.0 ans
ÉCVm	↓14% P=0.02	↓14% P=0.04	↓13% P=0.01	↓26% P=0.02
Mortalité cardiovasculaire	↓13% NS	↓38% P<0.001	↓22% P=0.007	↓2% NS
Infarctus du myocarde non-fatal	↓15% NS	↓13% NS	↓12% NS	↓26% NS
Accident vasculaire cérébral non-fatal	↓10% NS	↑ 24% NS	↓11% NS	↓39% P=0.04
Mortalité totale	↓13% NS	↓32% P<0.001	↓15% P=0.02	↑ 5% NS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	↓33% (IC à 95% 0.52-0.87)**	↓35% P=0.002	↓13% NS	↑ 11% NS

ECVM : événement cardiovasculaire majeur; f.p.j.: fois par jour; f.p.s.: fois par semaine; IC : intervalle de confiance; MCV : maladie cardiovasculaire; NS : non significatif.

* Ou dose maximale tolérée.** Valeur p non disponible

Marso SP et coll. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22. Marso SP et coll. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.

Zinman B et coll. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28. Neal B et coll. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.

MISE EN GARDE : Les résultats de ces essais ne peuvent pas être comparés en raison des différences sur le plan de la méthodologie, de la durée et des populations étudiées.

Études cardiovasculaires avec iSGLT-2

	Empagliflozine 10 ou 25 mg 1 f.p.j.	Canagliflozine 100 ou 300 mg 1 f.p.j.	Dapagliflozine 10 mg 1 f.p.j.
Étude	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
Population	N=7020 MCV 100%	N=10 142 MCV 66%	N=17 160 MCV 41%
Durée	3.1 ans	2.4 ans	4.2 ans
ÉCVM	↓14% P=0.04	↓14% P=0.0158	↓7% NS
Mortalité cardiovasculaire	↓38% P<0.001	↓13% NS	↓2% NS
Infarctus du myocarde non-fatal	↓13% NS	↓15% NS	↓11% NS
Accident vasculaire cérébral non-fatal	↑ 24% NS	↓10% NS	↑ 1% NS (AVC ischémique)
Mortalité totale	↓32% P<0.001	↓13% NS	↓7% NS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	↓35% P=0.002	↓33% (IC à 95% 0.52-0.87)*	↓27% (IC à 95% 0.61-0.88)*
Détérioration rénale	↓39% P<0.001	↓40% (IC à 95% 0.47-0.77)*	↓47% (IC à 95% 0.43-0.66)*

CAHIER DU PARTICIPANT

ECVM : événement cardiovasculaire majeur; f.p.j. = fois par jour; MCV: maladie cardiovasculaire; NS: non significatif * Valeur p non disponible

Wiviott SD et coll. *N Engl J Med* 2018; Nov.10: [diffusion en ligne avant l'impression].

Zinman B et coll. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.

Wanner C et coll. *N Engl J Med* 2016; 375:323-34.

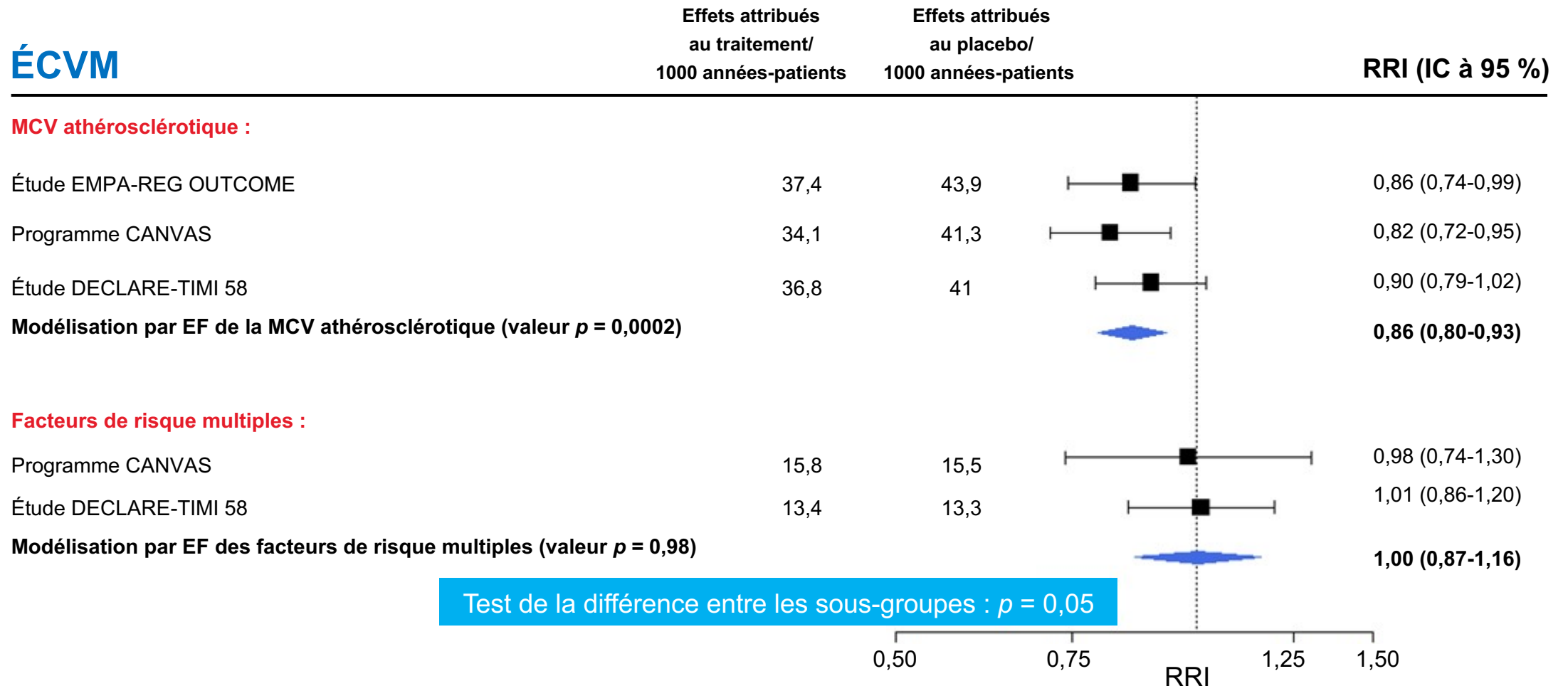
Neal B et coll. *N Engl J Med* 2017; 377:644-57.



MISE EN GARDE : Les résultats de ces essais ne peuvent pas être comparés en raison des différences sur le plan de la méthodologie, de la durée et des populations étudiées.

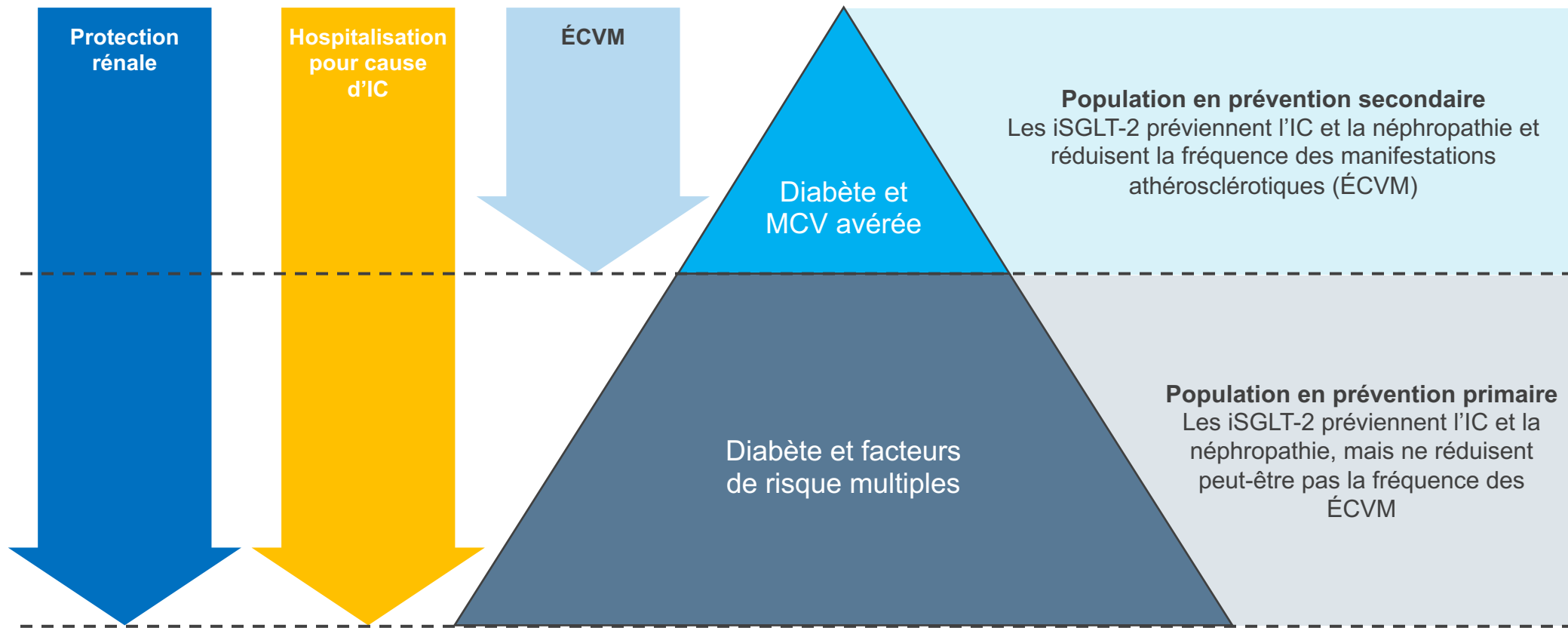
Méta-analyse des études sur les effets CV des iSGLT-2 : ÉCVM selon la présence d'une MCV athérosclérotique

ÉCVM



Bienfaits cardiorénaux des iSGLT-2 chez différents types de patients atteints de diabète de type 2

Efficacité cardiorénale des iSGLT-2



Études cardiovasculaires avec les aGLP1

	Lixisenatide 20 µg ^e 1 f.p.j.	Liraglutide 1.8 mg ^e 1 f.p.j.	Exenatide QW 2 mg 1 f.p.s.	Semaglutide 0.5 ou 1.0 mg 1 .f.p.s.	Dulaglutide 1.5 mg 1 f.p.s.
Étude	ELIXA	LEADER	EXSCEL	SUSTAIN-6	REWIND
Population	N=6068 SCA 180j	N=9340 MCV 72%	N=14752 MCV 73%	N=3297 MCV 72%	N=9901 MCV 31%
Durée	2.1 ans	3.8 ans	3.2 ans	2.1 ans	À venir
ÉCVM	↑2% NS	↓13% P=0.01	↓9% NS	↓26% P=0.02	À venir
Mortalité cardiovasculaire	↓2% NS	↓22% P=0.007	↓12% NS	↓2% NS	À venir
Infarctus du myocarde non-fatal	↑3% NS	↓12% NS	↓5% NS	↓26% NS	À venir
Accident vasculaire cérébral non-fatal	↑12% NS	↓11% NS	↓14% NS	↓39% P=0.04	À venir
Mortalité totale	↓6% NS	↓15% P=0.02	↓14% P=0.016	↑5% NS	À venir
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	↓4% NS	↓13% NS	↓6% NS	↑11% NS	À venir
Détérioration rénale		↓12% P=0.003		↓36% P=0.005	À venir

CAHIER DU PARTICIPANT

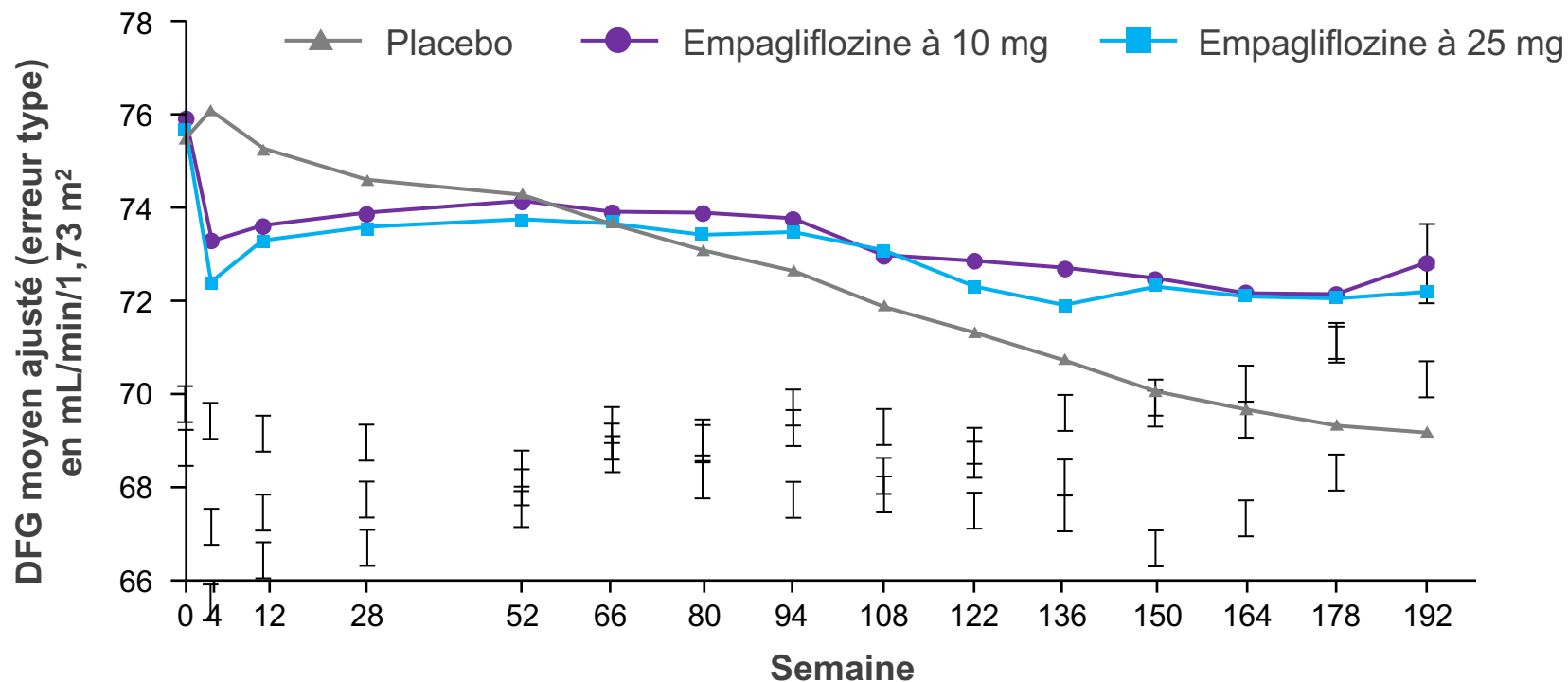
ECVM : événement cardiovasculaire majeur; f.p.j. = fois par jour; f.p.s. = fois par semaine; SCA : syndrome coronarien aigu; j : jours; MCV, maladie cardiovasculaire majeure.
^e Ou dose maximale tolérée.

Pfeffer MA et coll. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-57. Marso SP et coll. *N Engl J Med* 2016; 375:2223-33.
 Marso SP et coll. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-44. Holman RR et coll. *N Engl J Med* 2017; 377:311-21.
 Gerstein HC et coll. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:42-9.

▲ Mécanismes

MISE EN GARDE : Les résultats de ces essais ne peuvent pas être comparés en raison des différences sur le plan de la méthodologie, de la durée et des populations étudiées.

Évolution du DFGe sur 192 semaines



Nbre inclus dans l'analyse

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

Nbre inclus dans le suivi des manifestations indésirables / manifestations liées aux résultats de l'étude

Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3492	2707	1703
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Analyse d'un modèle mixte avec mesures répétées. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Hospitalisation pour IC et mortalité CV selon athérosclérose

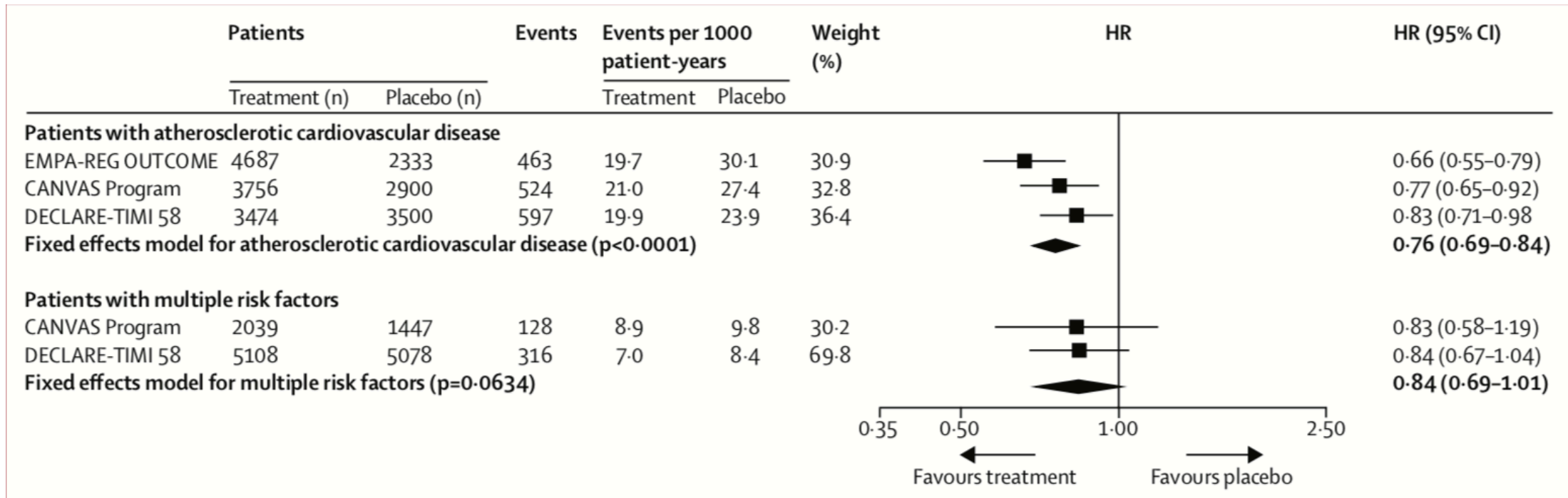


Figure 2: Meta-analysis of SGLT2i trials on hospitalisation for heart failure and cardiovascular death stratified by the presence of established atherosclerotic cardiovascular disease

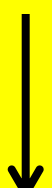
SGLT

- Transporteur de glucose
- SGLT1 et SGLT2
- Nécessaire à l'homéostasie du glucose
- ↑ de l'expression du SGLT2 dans des conditions d'hyperglycémie
 - ↑ la réabsorption du glucose

iSGLT2 mécanisme d'action rénal

- ↑ de l'apport de glucose et sodium au tubule distal
- Au sein de l'appareil juxtaglomérulaire → reconnu comme une ↑ de la perfusion glomérulaire
 - Vasoconstriction de l'artériole afférente (réflexe tubuloglomérulaire)
 - ↓ perfusion glomérulaire et ↓ de la pression glomérulaire
 - ↓ DFGe initialement puis stabilisation
 - ↓ niveau d'angiotensine 2 en circulation
 - ↓ peptide natriurétique
 - ↓ inflammation et ↑ oxygénation rénale

Cibles d'A1C

≤6.5	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie si à faible risque d'hypoglycémie*
≤7.0	LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2
7.1  8.5	7.1-8.0%: Dépendance fonctionnelle* 7.1-8.5%: <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie sévère récurrente et/ou non perception de l'hypoglycémie • Espérance de vie limitée • Personne âgée frêle et/ou avec démence**
Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'hyperglycémie symptomatique et les complications aiguës et chroniques	
Fin de vie	Mesure de l'A1C non recommandée. Éviter hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie

*Selon la classe de médication antihyperglycémique utilisée et les caractéristiques de la personne

**Voir le chapitre sur le Diabète et les personnes âgées