

Coeur et diabète: une combinaison explosive!

13e Congrès annuel SSVQ 2013
D'OCCASIONNELLES À ACTUELLES,
les pathologies vasculaires évoluent ...
nos approches aussi ...

Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA
Président sortant du comité sur l'obésité,
Conseil de la nutrition, de l'activité physique
et du métabolisme, American Heart Association (AHA)
Directeur du programme de prévention/réadaptation cardiaque
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie

Conflits d'intérêt



- Conférences/Consultants/Experts
 - Abbott, Roche, Valiant, Servier, Novartis, Merck, Astra, BMS
 - Honoraires sont versés à Fondation du **ROUGE ET OR**
 - Fondation Pierre Lavoie
 - Fondation Faculté de pharmacie
- Support de recherche
 - CDA
 - FRSQ
 - IRSC



QUESTION

- **Lequel des énoncés suivants est**
 - Jusqu'à...
- ➔ 1. 80 % des patients atteints de DT2 présenteront une maladie CV, et plus de 60 % en décéderont.
 - 2. 20 % des patients atteints de DT2 présenteront une maladie CV, et plus de 10 % en décéderont.
 3. 40 % des patients atteints de DT2 présenteront une maladie CV, et plus de 20 % en décéderont.

La prévention est primordiale

QUESTION

- **Lequel des énoncés suivants est**
- **Les personnes atteintes de diabète de type 2**
- **développent une CP...**
- **1. en moyenne environ 5 ans plus tôt que les témoins sains.**
- ➔ **2. en moyenne environ 15 ans plus tôt que les témoins sains.**
- **3. en moyenne environ 25 ans plus tôt que les témoins sains.**



QUESTION

- Quelles classes de médicaments antihyperglycémifiants actuellement disponibles ont démontré avec certitude leur capacité à réduire le risque de MCV chez les patients atteints de DT2?
- 1. Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose)
 2. Biguanides (metformine)
 3. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)
 4. Agonistes des récepteurs du GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*)
 5. Sulfonylurées (SU)
 6. Thiazolidinédione (TZD; pioglitazone)
 7. Aucun des médicaments ci-dessus



Objectifs

- 1. Décrire les mécanismes et les manifestations des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2,
- 2. Analyser l'impact des antihyperglycémiantes courants et/ou des schémas posologiques sur le risque cardiovasculaire, et les mécanismes théoriques de l'impact des agents incrétines dans ce domaine,
- 3. Débattre des implications cliniques potentielles des essais en cours et à venir portant sur la réduction du risque cardiovasculaire dans la population diabétique de type 2.



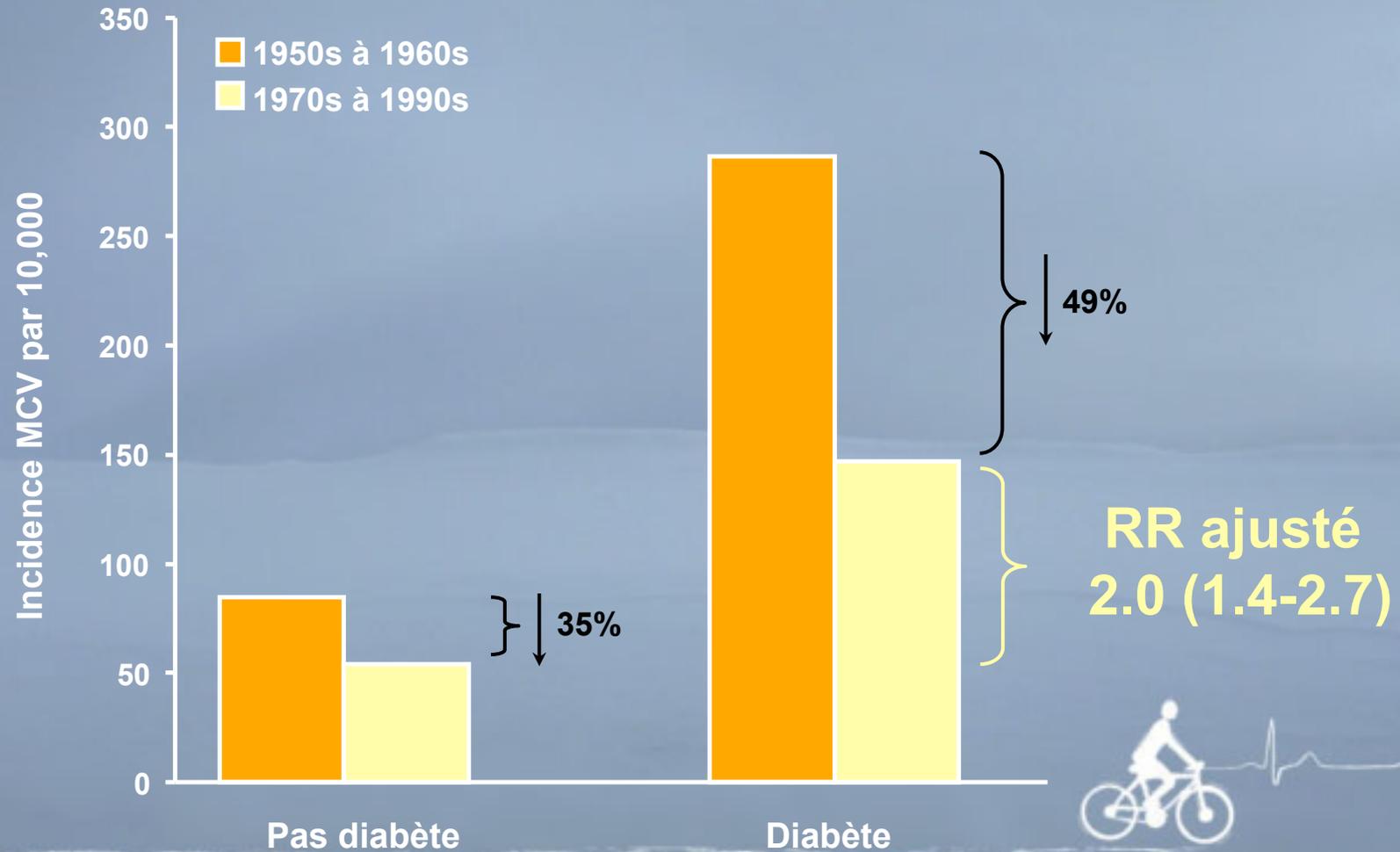
Objectifs

- 1. Décrire les mécanismes et les manifestations des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2,
- 2. Analyser l'impact des antihyperglycémiantes courants et/ou des schémas posologiques sur le risque cardiovasculaire, et les mécanismes théoriques de l'impact des agents incrétines dans ce domaine,
- 3. Débattre des implications cliniques potentielles des essais en cours et à venir portant sur la réduction du risque cardiovasculaire dans la population diabétique de type 2.

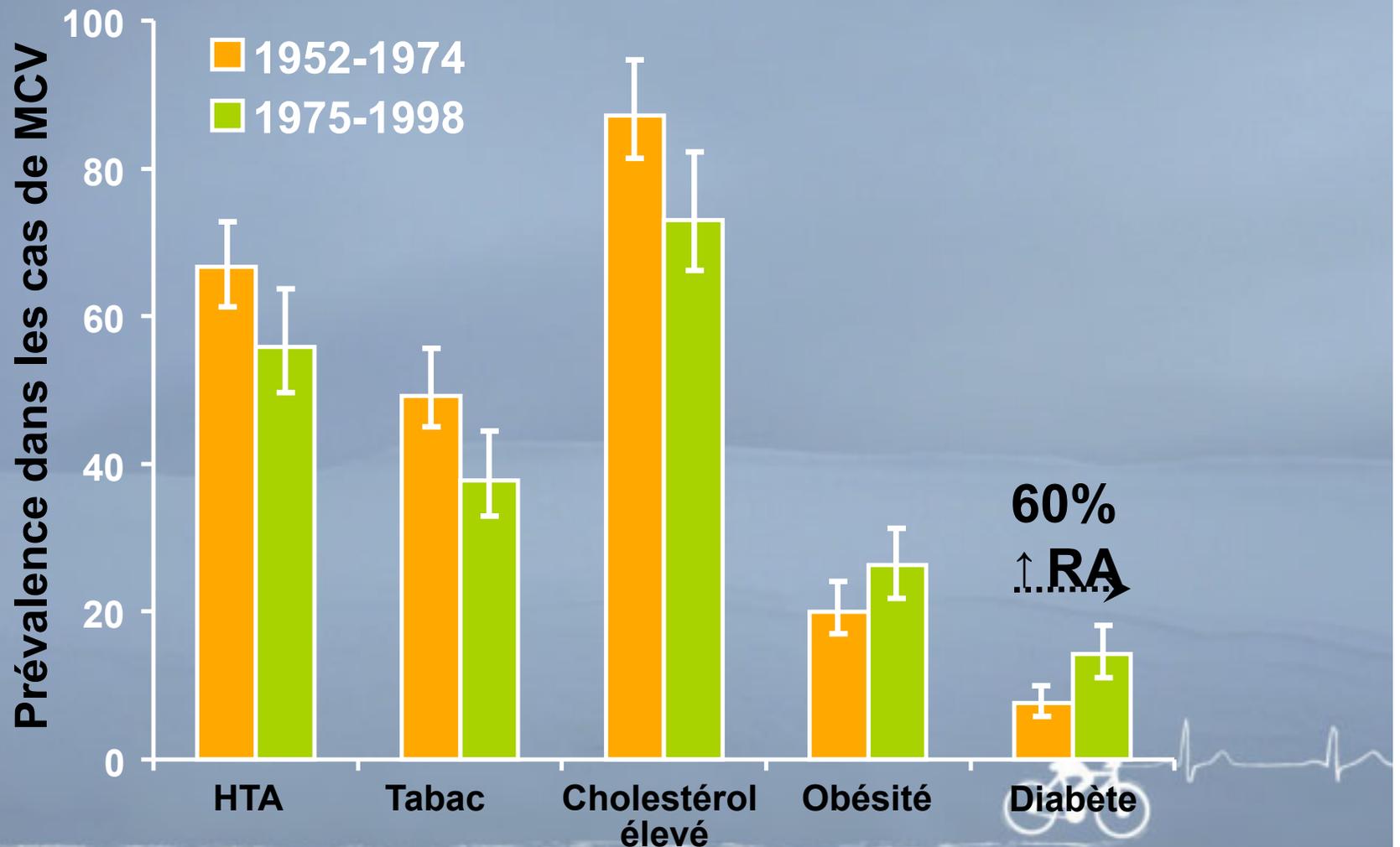


Baisse des MCV depuis 1950

Patients avec diabète demeure à haut risque

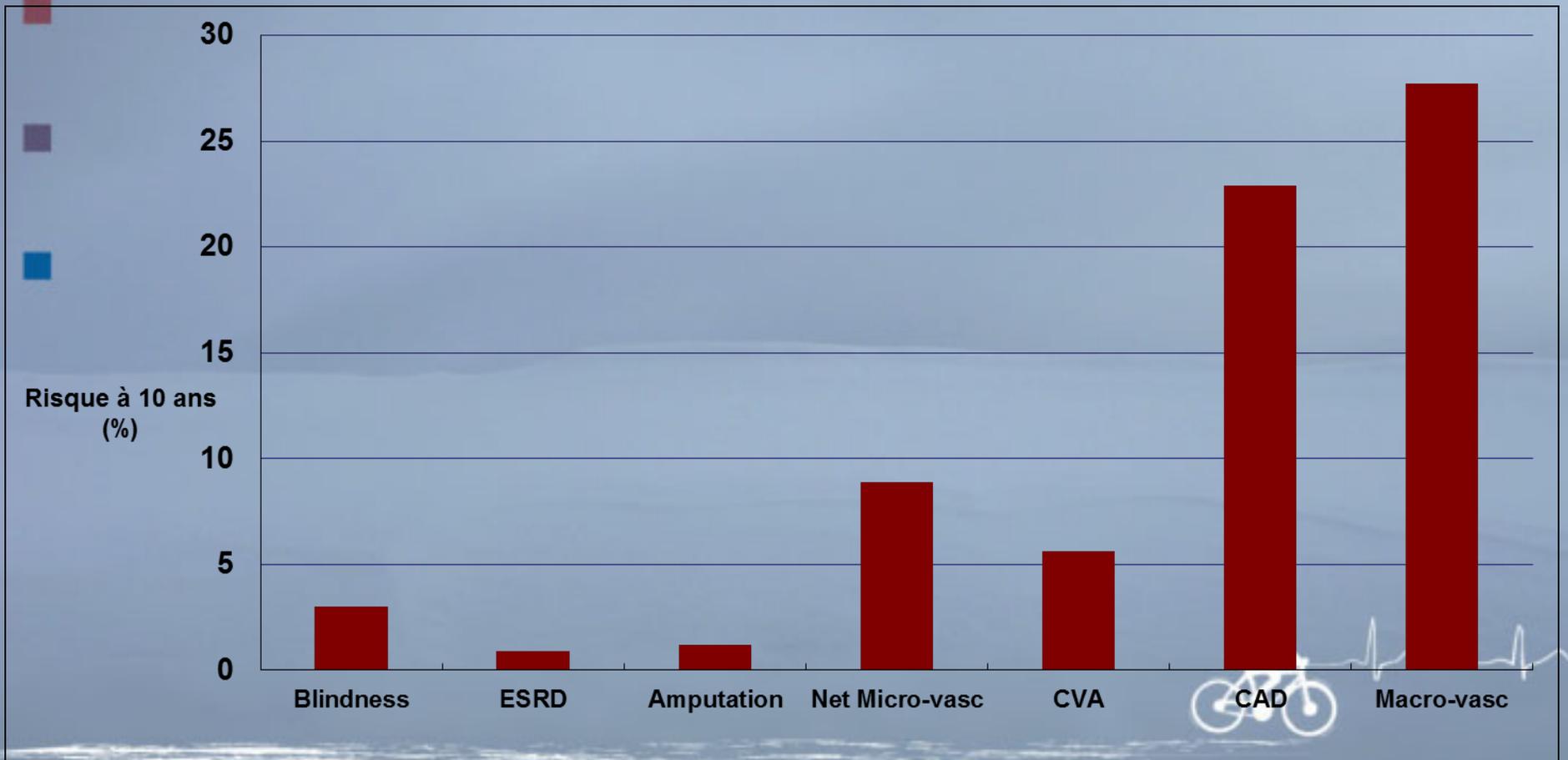


■ Augmentation de la contribution du diabète au MCV



Le diabète: une maladie cardiovasculaire

United Kingdom Prospective Diabetes Study (n=3867)

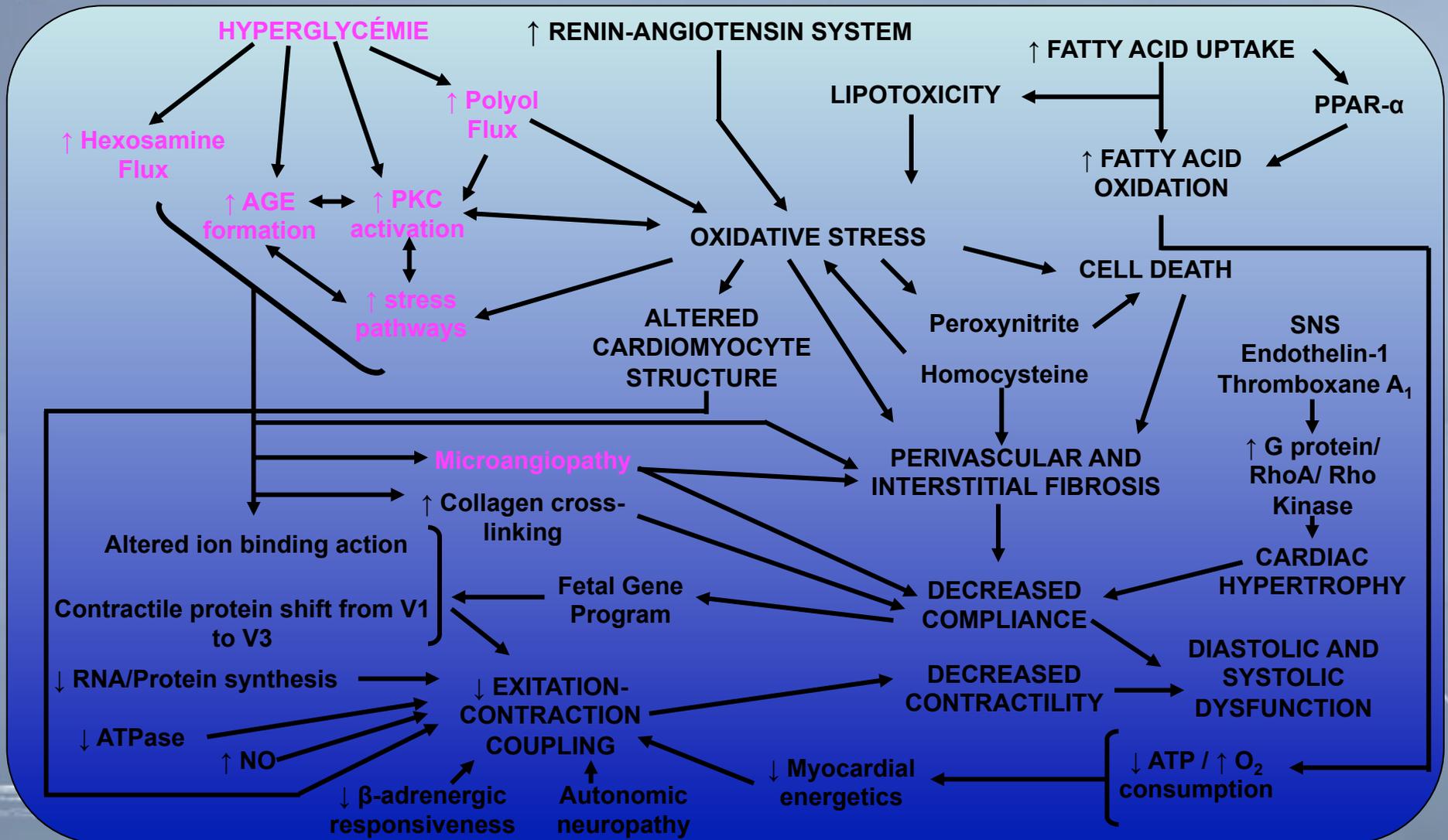


Cardiomyopathie diabétique

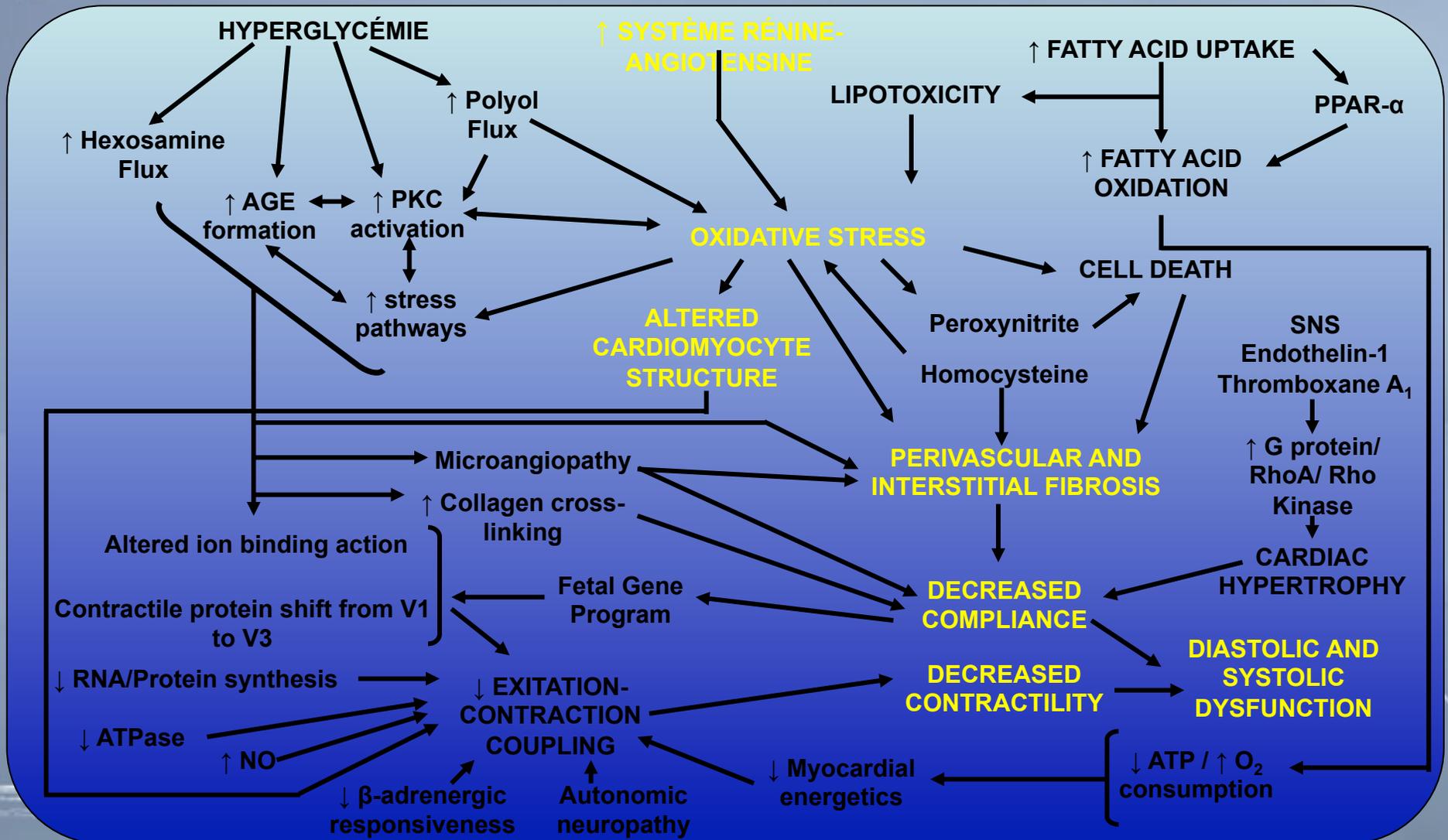
- indépendante de l'athérosclérose
- dysfonction diastolique vs systolique
 - diastolique: 8 ans
 - systolique: 18 ans
- neuropathie cardiaque
- fibrose myocardique
- atteinte micro vasculaire
- réserve coronarienne (sulphonyluré et K_{ATP})
- dysfonction endothéliale
- désordre métabolique



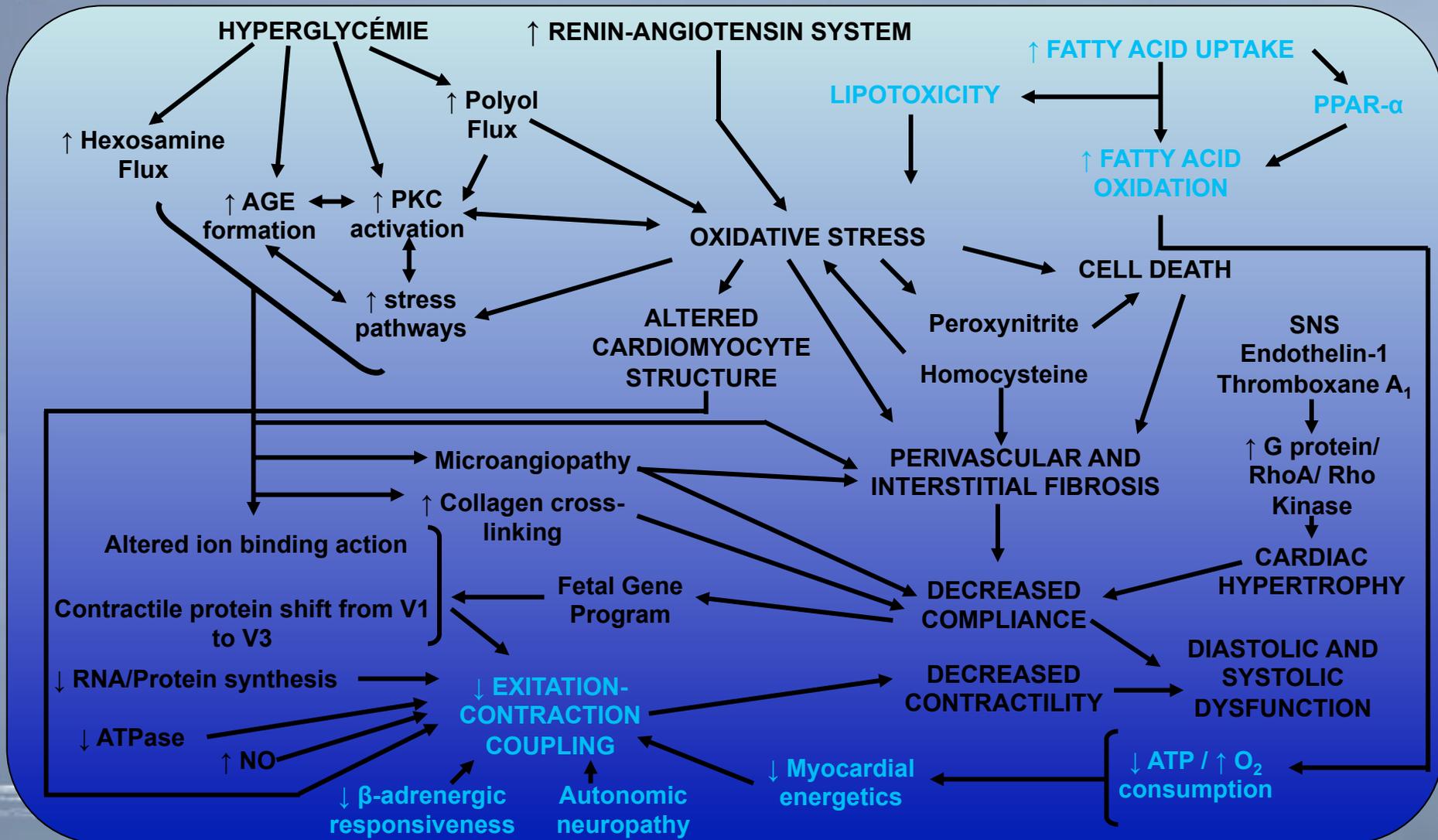
Cardiomyopathie diabétique



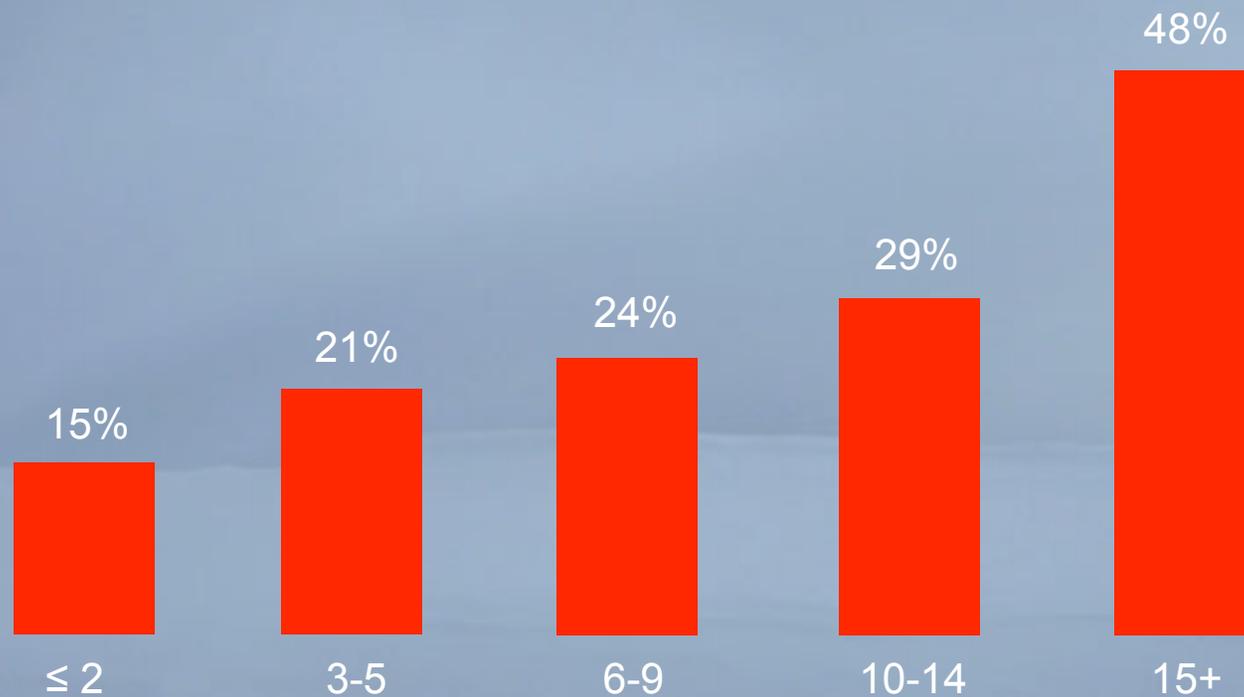
Cardiomyopathie diabétique



Cardiomyopathie diabétique



Proportion des patients avec MCV augmente avec la durée du diabète

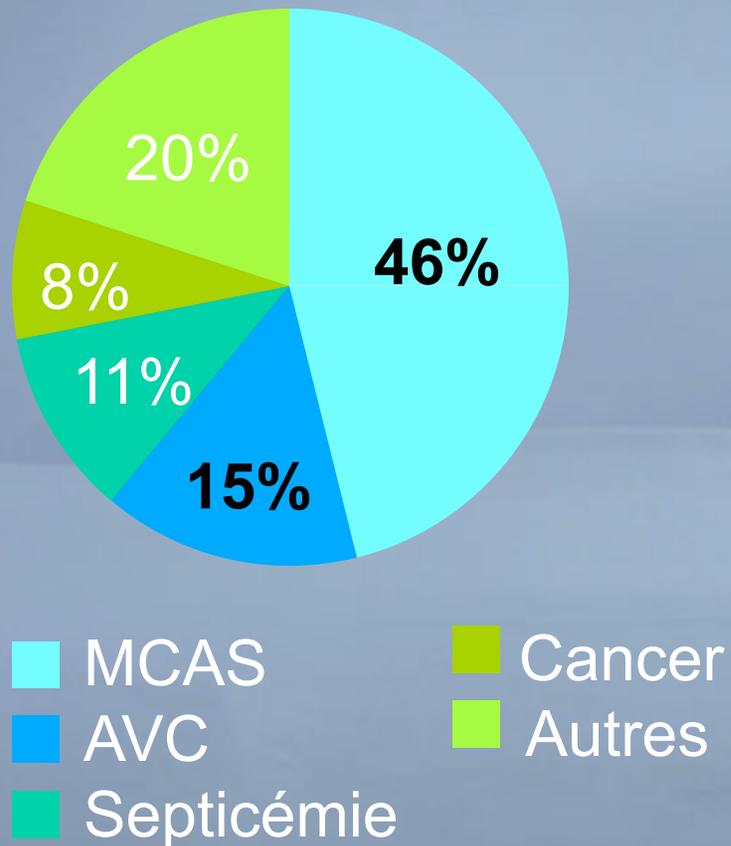


Année de diagnostic de diabète

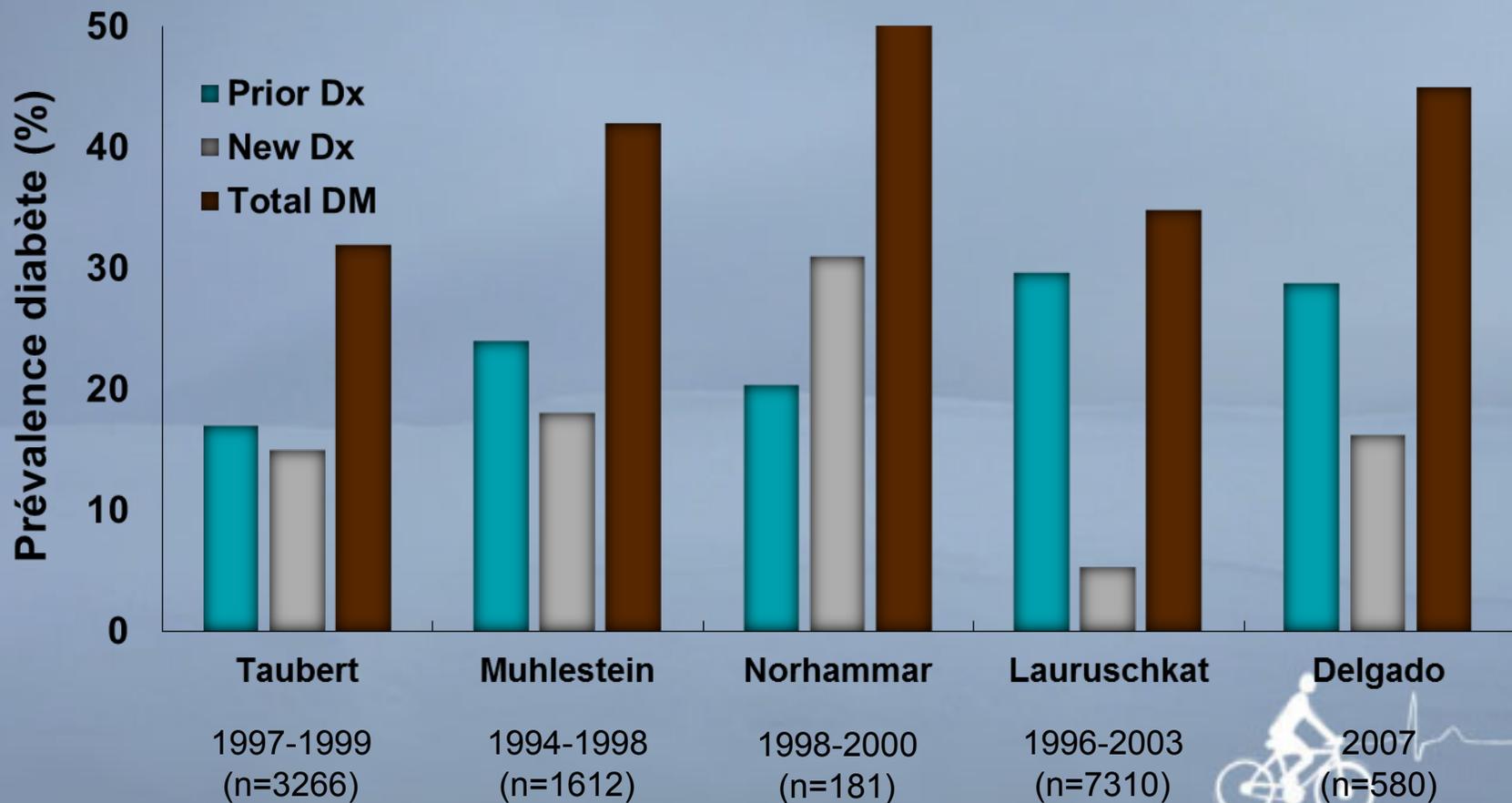


Harris, S et al.; Type 2 Diabetes and Associated Complications in Primary Care in Canada: The Impact of Duration of Disease on Morbidity Load. CDA 2003.

Causes de décès dans le diabète



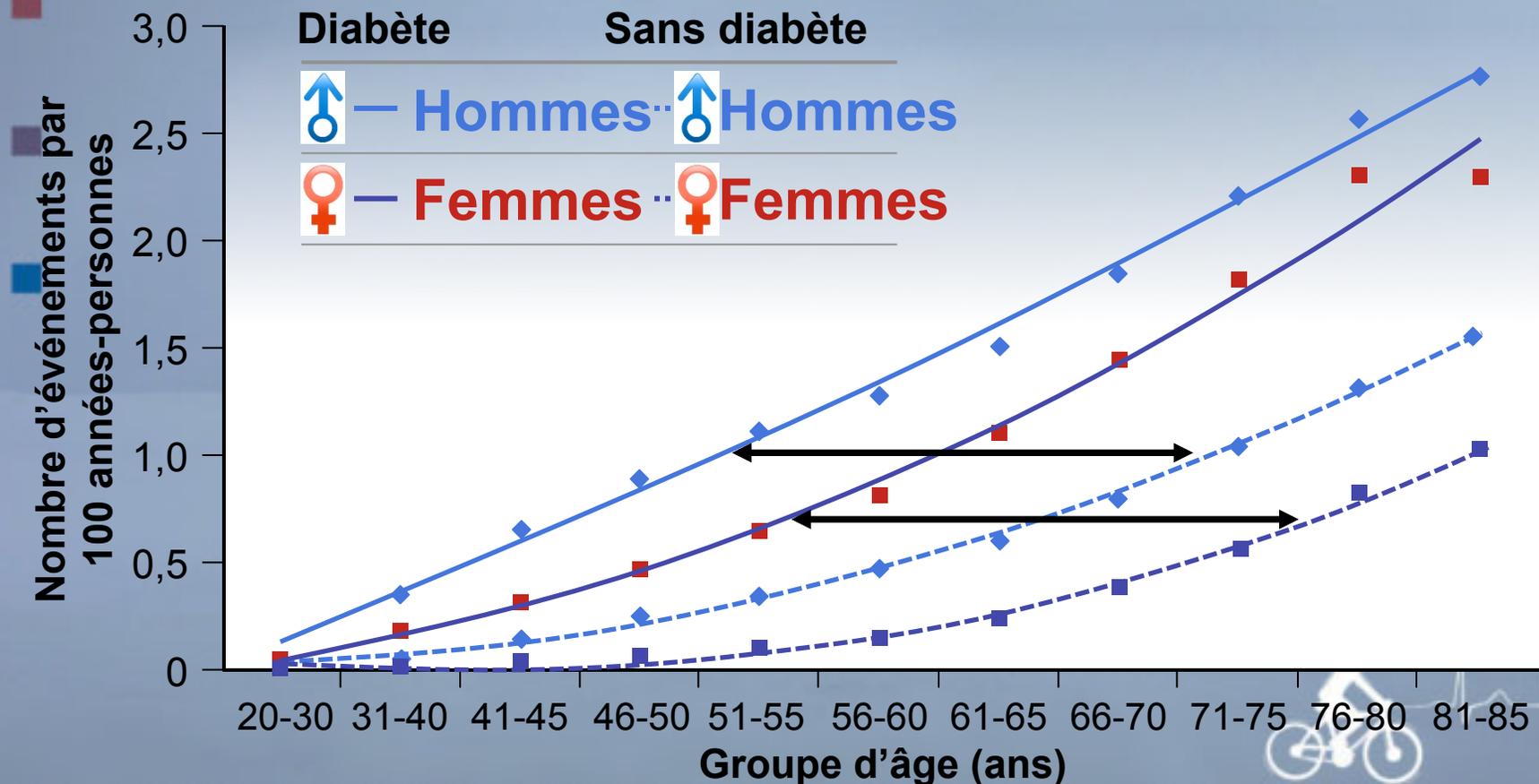
Le diabète dans les cohortes de cardiologie



1. Taubert et al. Am Heart J. 2003;145:285-91; 2. Muhlestein et al. Am Heart J. 2003;146:351-8; 3. Norhammar et al. Lancet. 2002;359:2140; 4. Lauruschkat et al. Circ 2005;112:2397-2402; 5. Delgado et al. 2007 ADA Scientific Sessions-646-P.

Chez les hommes et les femmes diabétiques, la CP apparaît 15 ans plus tôt que chez les non-diabétiques

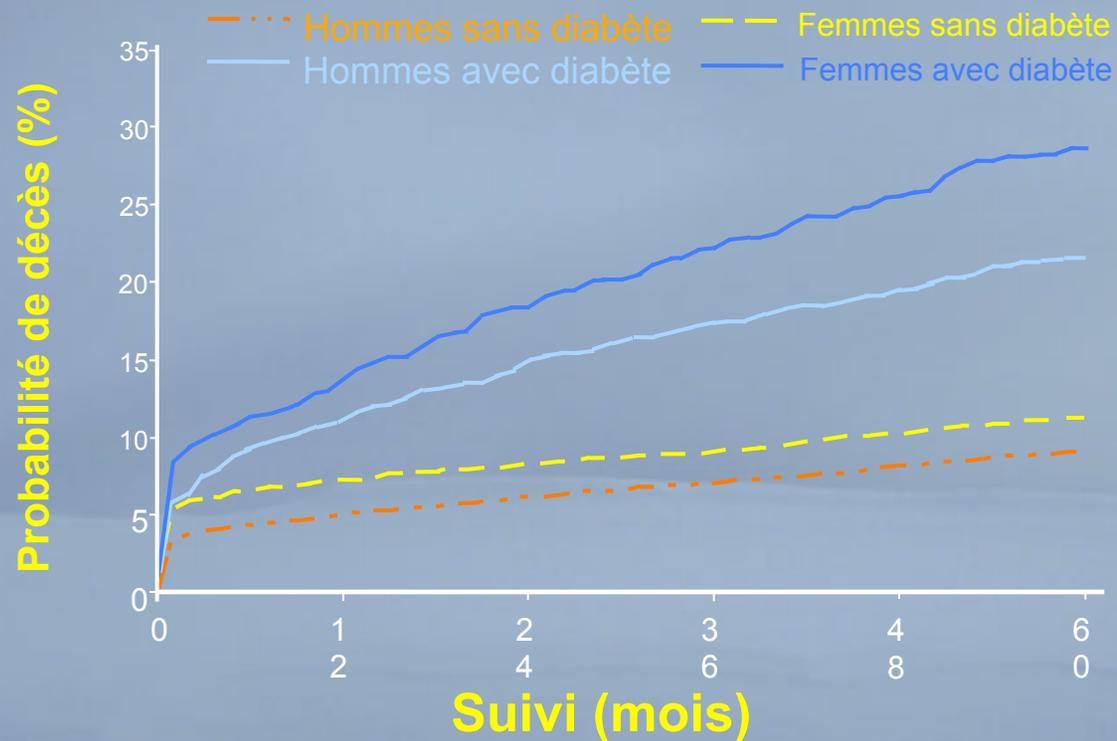
ICES : risque absolu d'IMA par sexe et statut diabétique



Toutes les courbes ont été tracées selon une équation polynomiale; $R^2 = 0,99-1,00$ pour chacune.

Booth GL, et coll. Lancet 2006; 368(9529):29-36.

Mortalité post infarctus chez des patients < 65 ans par sexe et status de diabète



Hommes sans diabète	7,109	6,666	6,470	6,299	6,102	5,881
Femmes sans diabète	1,648	1,508	1,464	1,421	1,375	1,322
Hommes avec diabète	1,194	1,062	1,015	984	960	934
Femmes avec diabète	485	420	396	374	361	345



Approche de réduction du risque CV : Lignes directrices 2013 de l'ACD

Tous les diabétiques (DT1 ou DT2) devraient adopter une approche complète et multilatérale du risque CV, incluant:



Poids santé



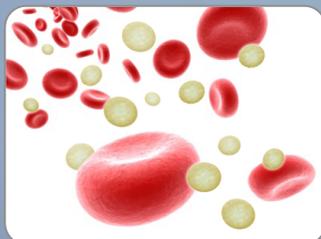
Saine
alimentation



Activité
physique



Cesser de fumer



Contrôle des
lipides



Maîtrise de la
glycémie



Maîtrise de la
TA



Médicaments
additionnels de protection
vasculaire

*Statines, IECa/BRA et/ou AAS comme indiqué.

ACD : Association canadienne du diabète.

Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'ACD pour la prévention et le traitement du diabète au Canada.

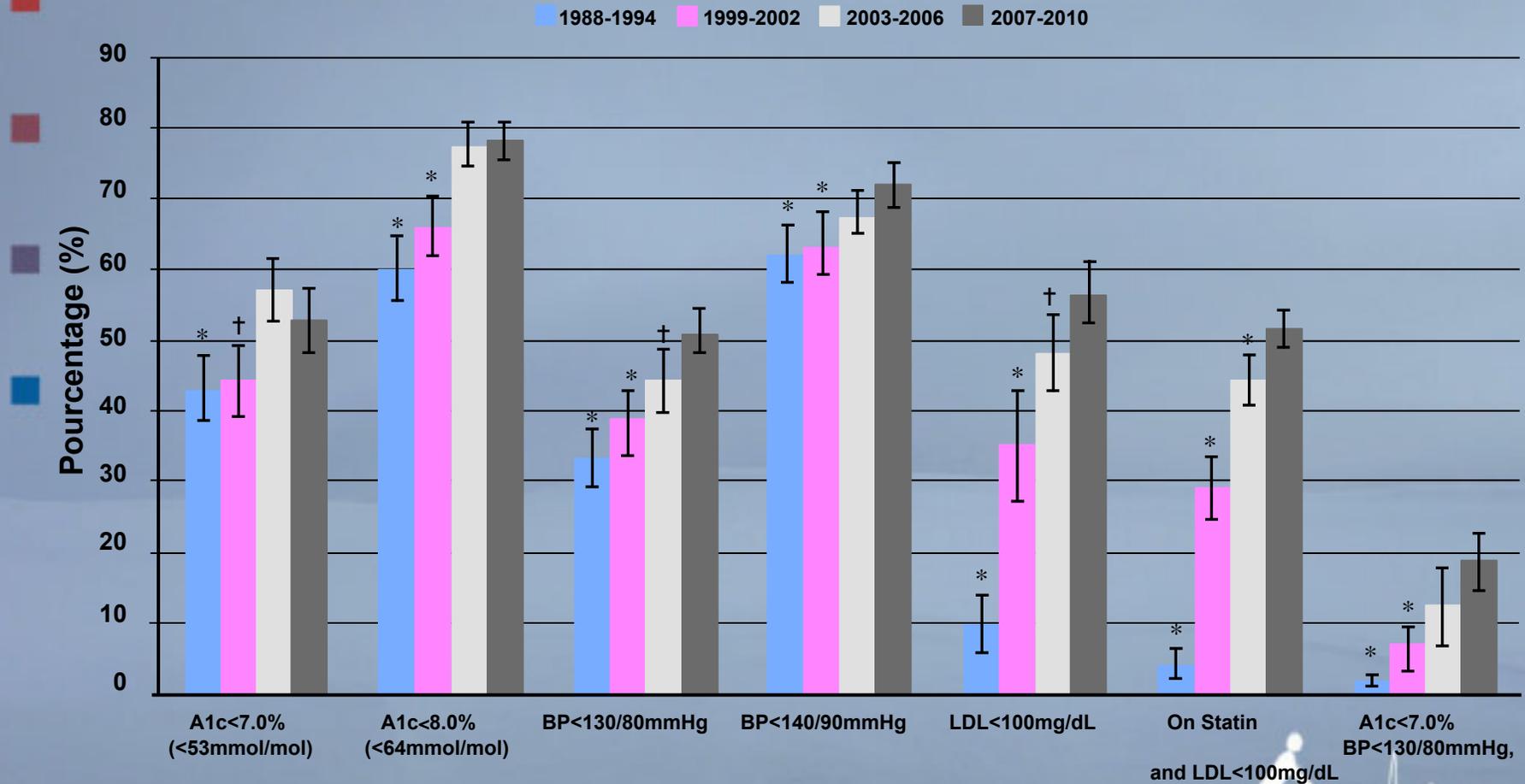
Can J Diabetes 2013; 37(suppl 1):S1-S212.

2013 CDA Vascular Protection Checklist

- ✓ **A** • A1C – optimal glycemic control (usually $\leq 7\%$)
- ✓ **B** • BP – optimal blood pressure control ($< 130/80$ mmHg)
- ✓ **C** • Cholesterol – if decided to treat (LDL ≤ 2.0 mmol/L)
- ✓ **D** • Drugs to protect the heart
A – ACEi or ARB | S – Statin | A – ASA if indicated
- ✓ **E** • Exercise – regular physical activity, healthy diet, achieve and maintain healthy body weight
- ✓ **S** • Smoking cessation



■ Prévalence de rencontrer les buts “ABC” chez des adultes âgés >20 ans avec un diabète, NHANES 1988-2010



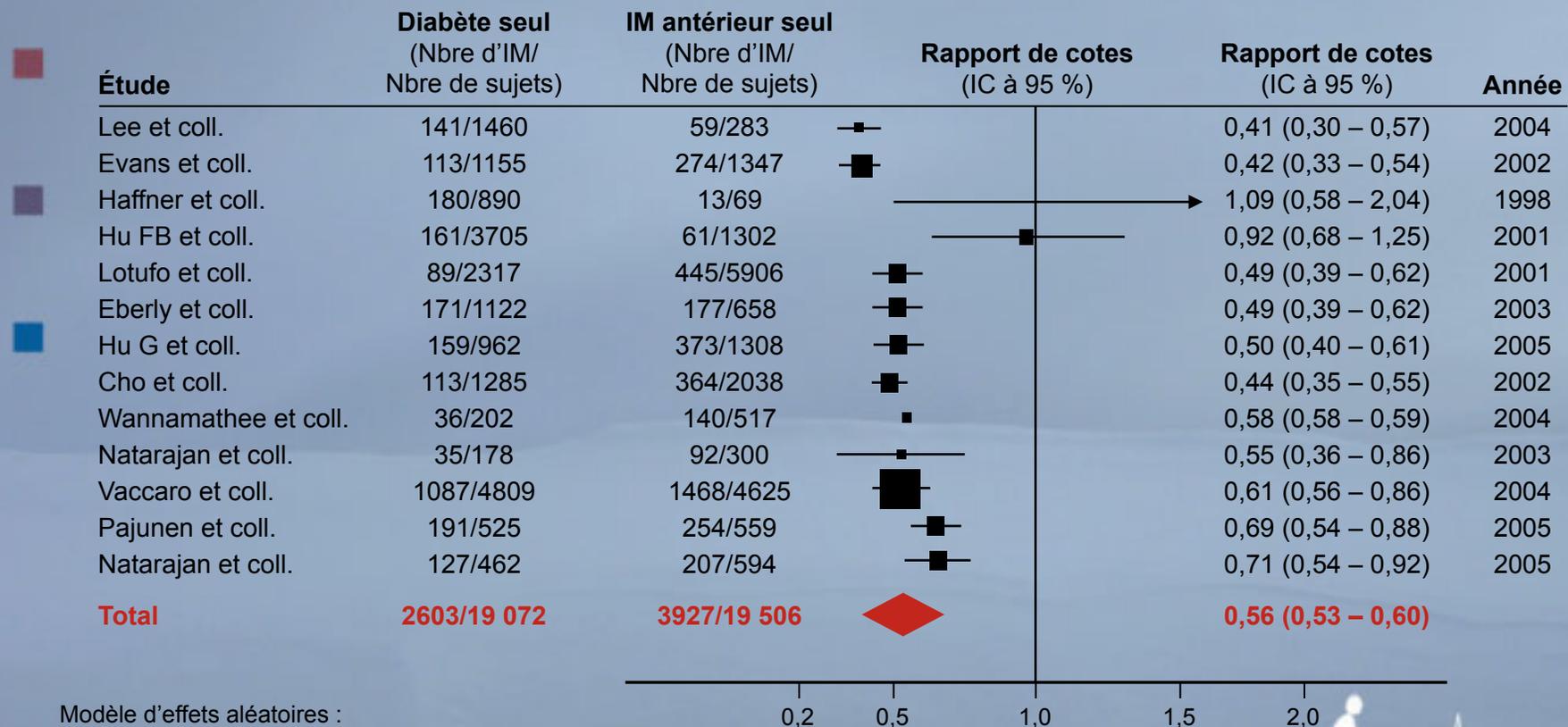
*P<0.01, estimates are compared with those of 2007–2010
 †P<0.05, estimates are compared with those of 2007–2010



■ Le DT2 est-il l'équivalent d'un risque cardiaque?

Méta-analyse de 13 études (N = 45 108)

■ Probabilité d'un IM mortel ou non mortel



Modèle d'effets aléatoires :
rapport de cotes = 0,56 (0,53 à 0,60)

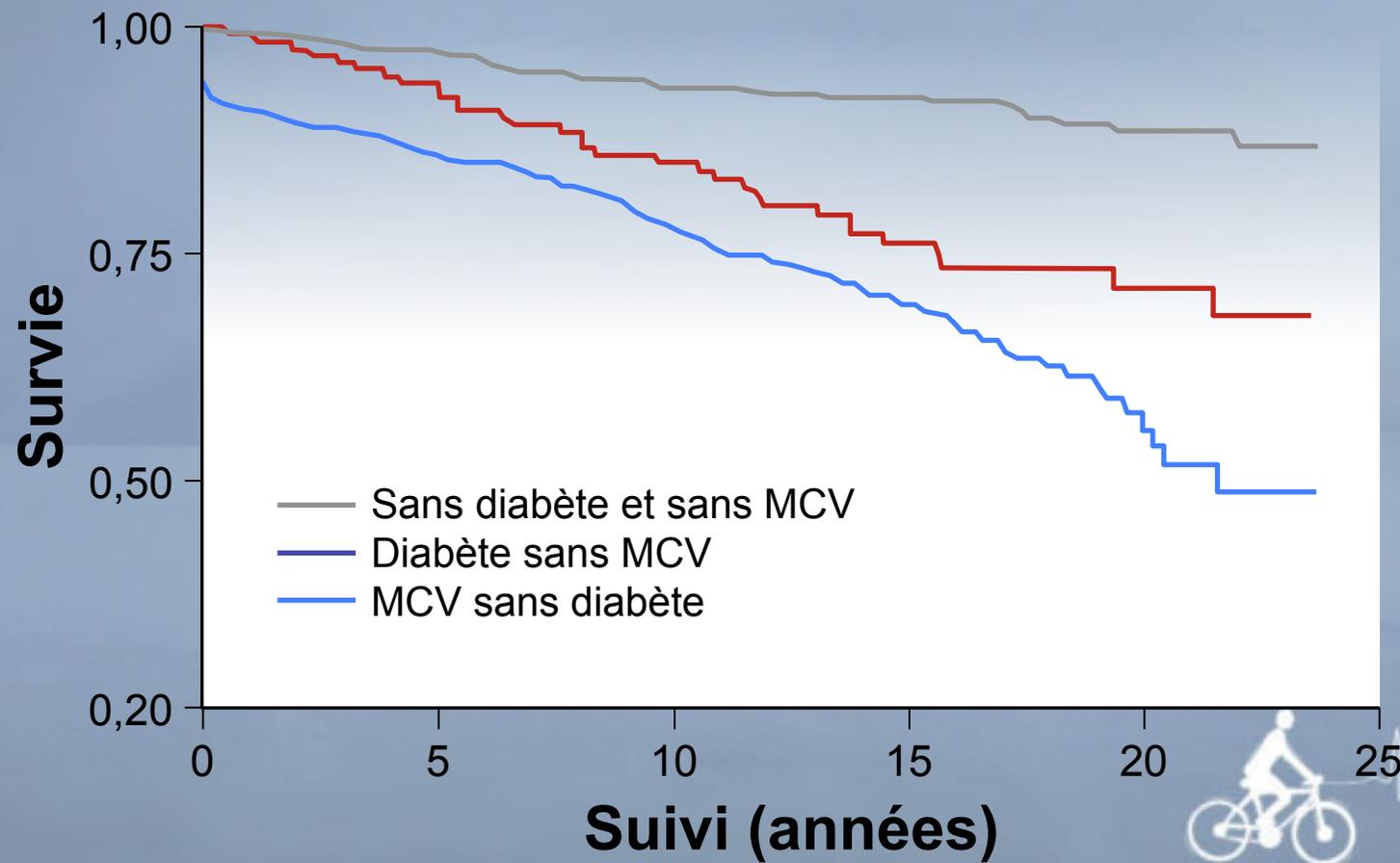
Modèle d'effets fixes :
rapport de cotes = 0,56 (0,53 à 0,60)

Test d'hétérogénéité : $I^2 = 75,0\%$

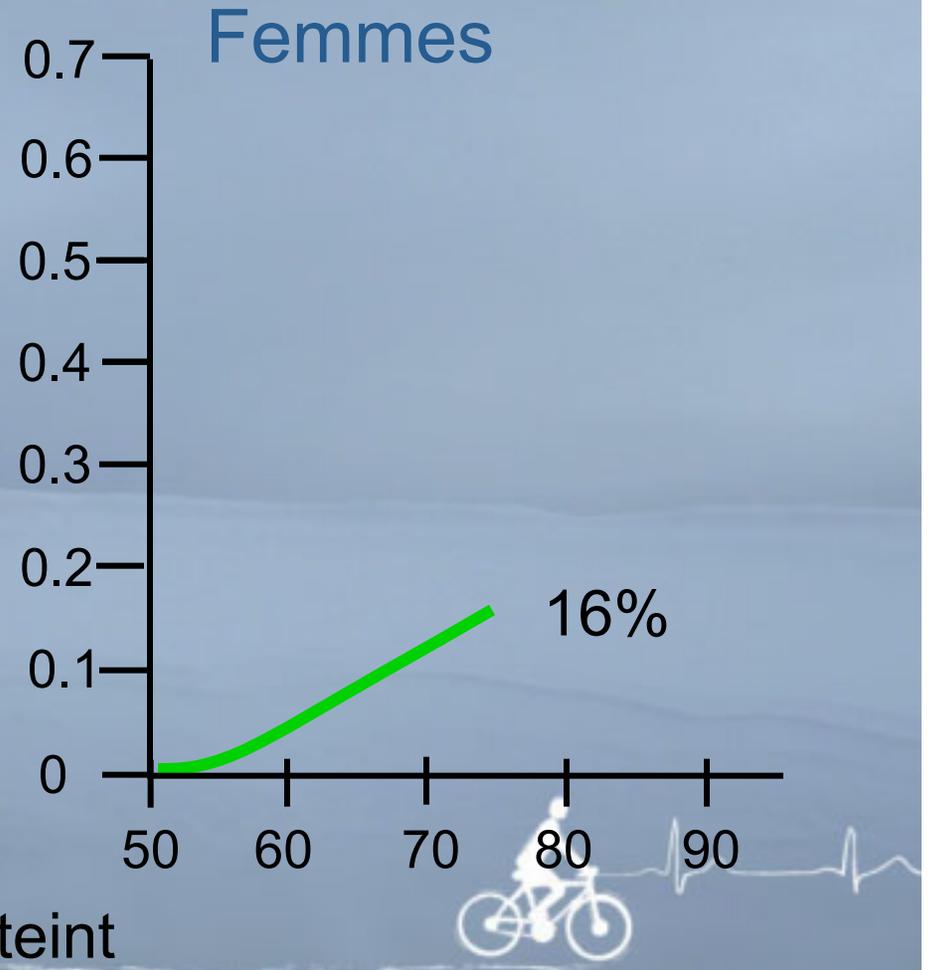
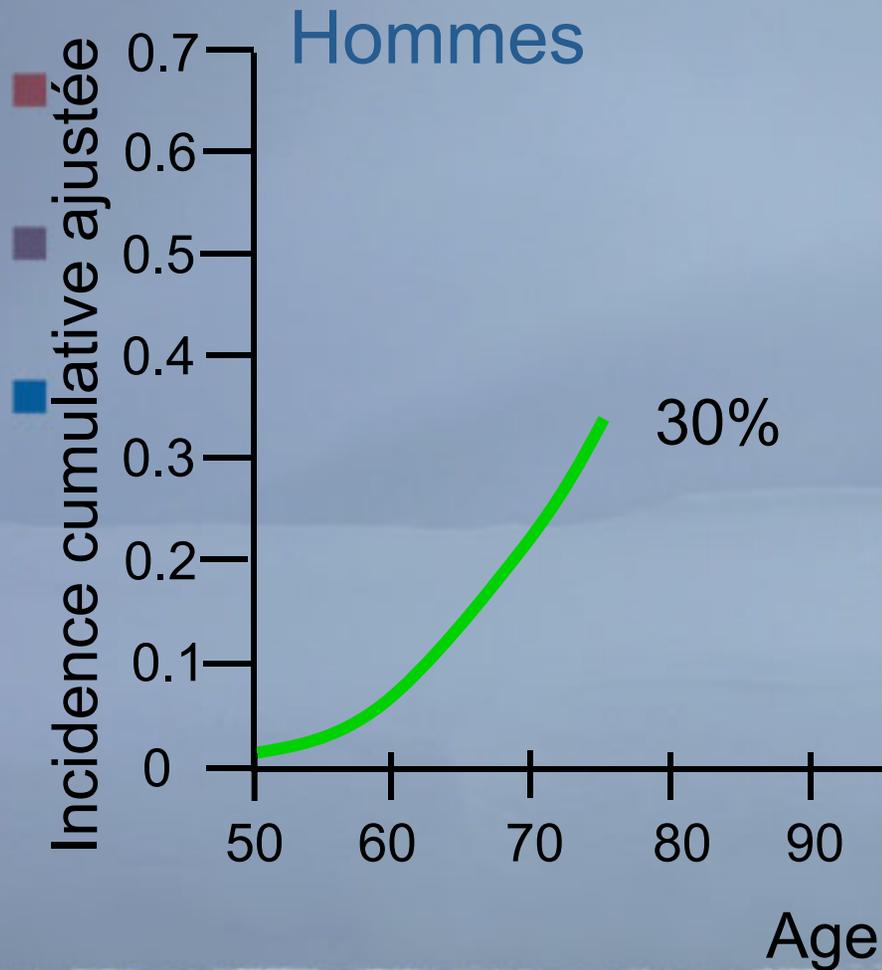
Favorise le diabète comme **non équivalent** au risque d'IC ←

Favorise le diabète comme équivalent au risque d'IC →

■ Étude québécoise sur le cœur : courbes de survie associées aux nouveaux cas de diabète sucré et de MCV



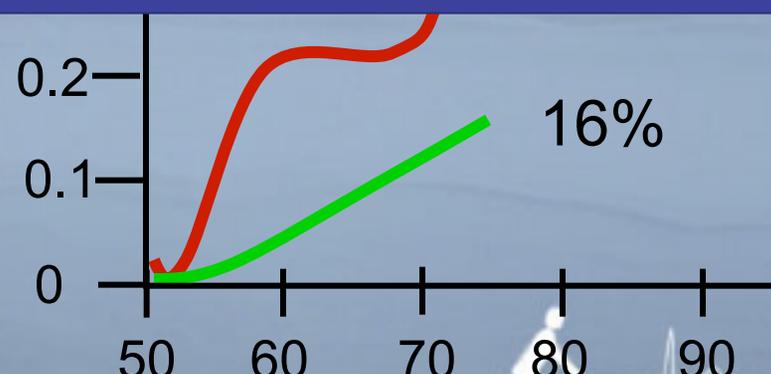
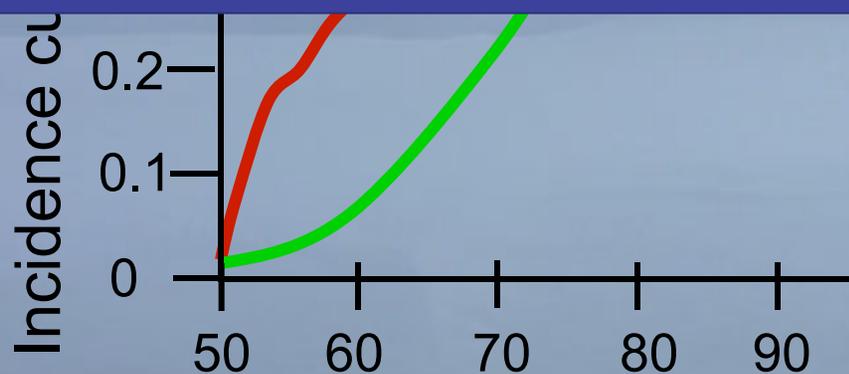
Risque de MCV à vie



Diabète et risque de MCV à vie

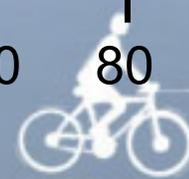


Diabète confère le risque à vie de MCV à vie le plus élevé de tous les facteurs de risque



— Diabète
— Non Diabète

Age atteint



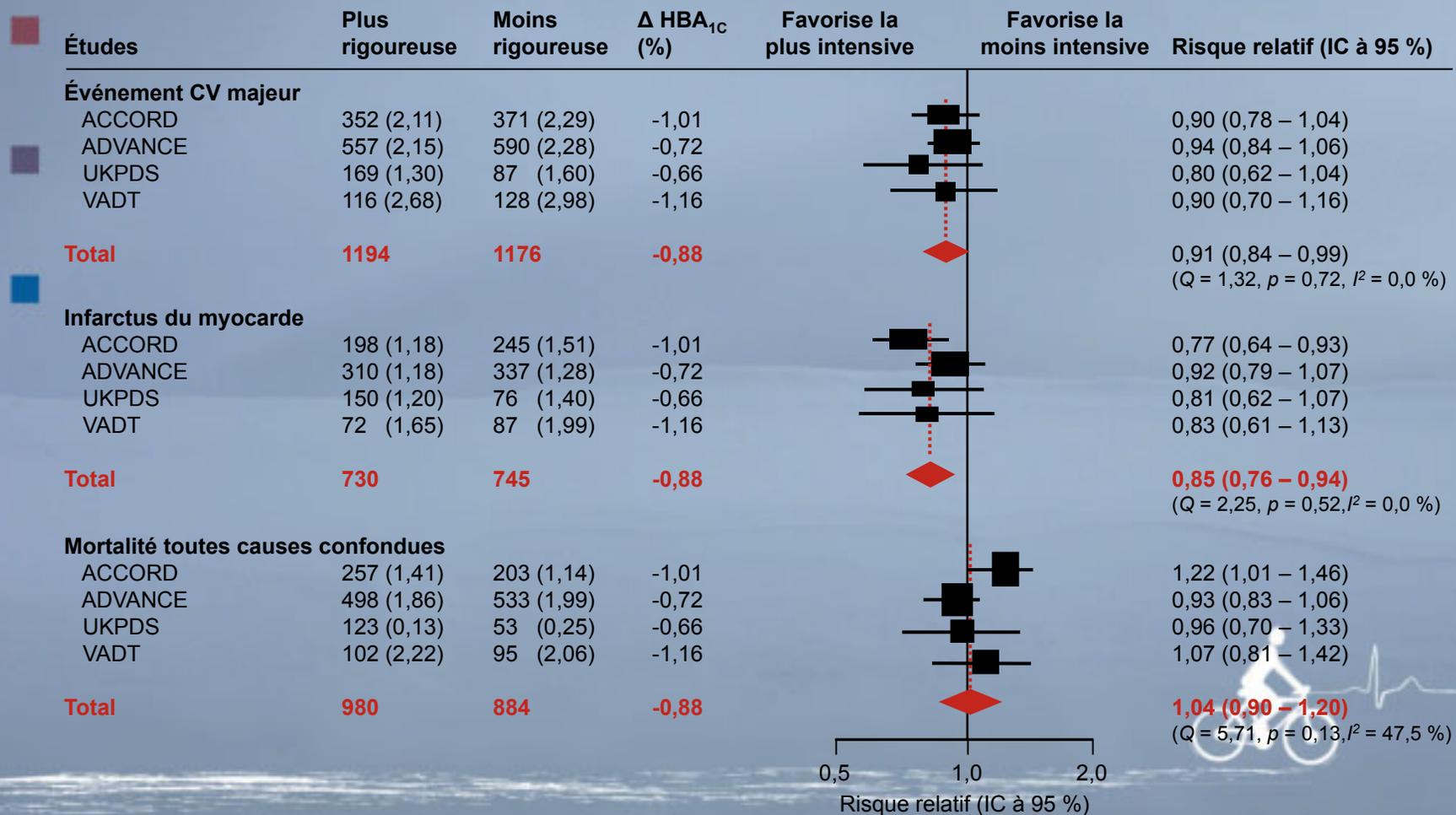
2013 CDA Vascular Protection Checklist

- ✓ **A** • A1C – optimal glycemic control (usually $\leq 7\%$)
- ✓ **B** • BP – optimal blood pressure control ($< 130/80$ mmHg)
- ✓ **C** • Cholesterol – if decided to treat (LDL ≤ 2.0 mmol/L)
- ✓ **D** • Drugs to protect the heart
A – ACEi or ARB | S – Statin | A – ASA if indicated
- ✓ **E** • Exercise – regular physical activity, healthy diet, achieve and maintain healthy body weight
- ✓ **S** • Smoking cessation



Incidence d'une maîtrise plus vs moins rigoureuse de la glycémie sur les résultats CV et les décès chez les patients diabétiques : une méta-analyse d'études contrôlées à répartition aléatoire

Nbre d'événements (taux annuel d'événements, %)



Adapté de: Turnbull FM, et coll. Diabetologia 2009; 52(11):2288-98.

2013 CDA Vascular Protection Checklist

- ✓ **A** • A1C – optimal glycemic control (usually $\leq 7\%$)
- ✓ **B** • **BP – optimal blood pressure control (<130/80 mmHg)**
- ✓ **C** • Cholesterol – if decided to treat (LDL ≤ 2.0 mmol/L)
- ✓ **D** • Drugs to protect the heart
A – ACEi or ARB | S – Statin | A – ASA if indicated
- ✓ **E** • Exercise – regular physical activity, healthy diet, achieve and maintain healthy body weight
- ✓ **S** • Smoking cessation



■ Méta-analyses des Rx anti-hypertenseurs comparés au placebo

Traitement	Odds ratio (95%)
Mortalité toute cause:	
IECA + BCC	0.51 (0.15 to 1.35)
IECA + diurétique	0.86 (0.59 to 1.26)
IECA	0.99 (0.73 to 1.26)
BCC	1.02 (0.74 to 1.46)
BRA	1.08 (0.87 to 1.39)
Diurétique	2.19 (0.17 to 55.70)
β bloquant	7.13 (1.37 to 41.39)*
BRA + BCC [†]	4.42x10 ⁻¹⁴ (2.81x10 ⁻⁵¹ to 4.25x10 ⁵)
BRA + diurétiques [†]	7.06x10 ⁻³ (2.07x10 ⁻²⁷ to 4.38x10 ¹⁷)
IECA + BRA [†]	2.10x10 ¹⁵ (90.74 to 7.26x10 ²⁶)

IECA=inhibiteur enzyme de conversion; BRA=bloquant récepteur angiotensine; BCC=bloqueur canaux calciques.

*Statistically significant difference.



Méta-analyses des Rx anti-hypertenseurs comparés au placebo

Traitement	Odds ration (95%)
Insuffisance rénale terminale:	
IECA	0.71 (0.39 to 1.28)
BRA	0.73 (0.43 to 1.25)
β bloquant	0.87 (0.10 to 6.34)
BCC	1.01 (0.54 to 1.90)
IECA + diurétique	1.20 (0.50 to 2.93)
Dédoublement de la créatinine:	
IECA	0.58 (0.32 to 0.90)*
BRA	0.76 (0.47 to 1.32)
BCC	1.18 (0.57 to 2.54)
IECA + diurétique	1.22 (0.49 to 3.03)
β bloquant	4.87 (0.77 to 34.61)

IECA=inhibiteur enzyme de conversion; BRA=bloquant récepteur angiotensine; BCC=bloqueur canaux calciques.

*Statistically significant difference.



ADA guidelines

- People with diabetes and hypertension should be treated to a **systolic blood pressure goal of < 140 mmHg.** (B)
- Lower systolic targets, such as < 130 mmHg, may be appropriate for certain individuals, such as younger patients, if it can be achieved without undue treatment burden. (C)
- Patients with diabetes should be treated to a **diastolic blood pressure < 80 mmHg.** (B)



2013 CDA Vascular Protection Checklist

- ✓ **A** • A1C – optimal glycemic control (usually $\leq 7\%$)
- ✓ **B** • BP – optimal blood pressure control ($< 130/80$ mmHg)
- ✓ **C** • **Cholesterol – if decided to treat (LDL ≤ 2.0 mmol/L)**
- ✓ **D** • Drugs to protect the heart
A – ACEi or ARB | S – Statin | A – ASA if indicated
- ✓ **E** • Exercise – regular physical activity, healthy diet, achieve and maintain healthy body weight
- ✓ **S** • Smoking cessation



ADA guidelines

- Statin therapy should be added to lifestyle therapy, regardless of baseline lipid levels, for diabetic patients:
 - with overt CVD (A)
 - without CVD who are over the age of 40 years and have one or more other CVD risk factors (family history of CVD, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria) (A)
- For lower-risk patients than the above (e.g., without overt CVD and under the age of 40 years), statin therapy should be considered in addition to lifestyle therapy if LDL cholesterol remains above 100 mg/dL or in those with multiple CVD risk factors. (C)
- **In individuals without overt CVD, the goal is LDL cholesterol < 100 mg/dL (2.6 mmol/L).** (B)
- **In individuals with overt CVD, a lower LDL cholesterol goal of < 70 mg/dL (1.8 mmol/L), using a high dose of a statin, is an option** (B)



ADA guidelines

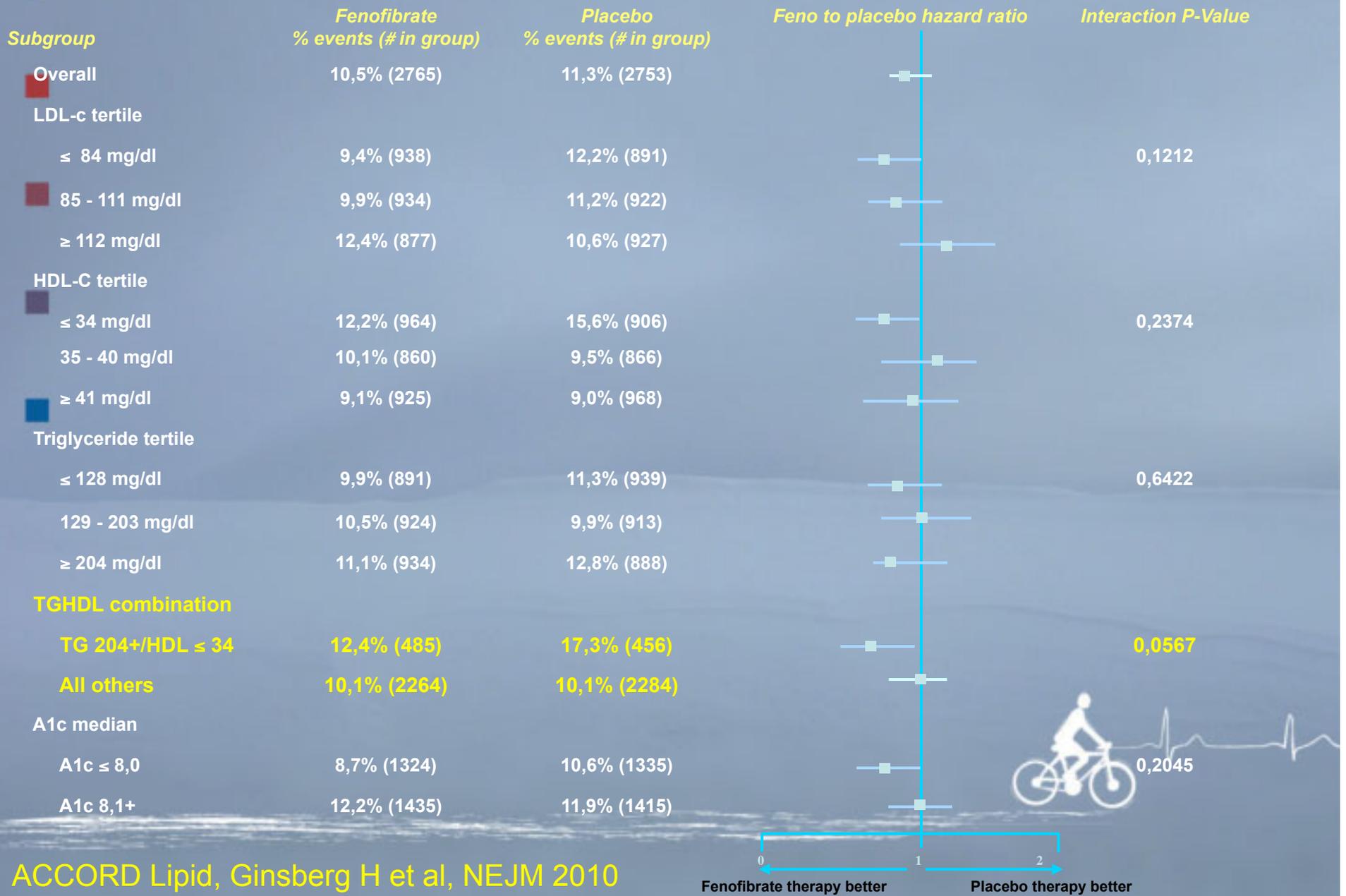
- Triglycerides levels < 150 mg/dL (1.7 mmol/L) and HDL cholesterol > 40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men and > 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women are desirable (C). **However, LDL cholesterol-targeted statin therapy remains the preferred strategy.** (A)
- **Combination therapy** has been shown not to provide additional cardiovascular benefit above statin therapy alone and **is not generally recommended.** (A)



Essai TNT : déterminants du risque résiduel après un abaissement rigoureux du C-LDL

	Risque relatif ajusté	Intervalle de confiance à 95 %
Âge plus avancé (par 1 é-t [8,8 ans])	1,13	1,04 à 1,23
IMC plus élevé (par 4,5 kg/m ²)	1,09	1,02 à 1,17
Sexe (homme)	1,33	1,07 à 1,65
Hypertension	1,38	1,17 à 1,63
Diabète	1,33	1,11 à 1,60
Apo B au départ (par 0,19 g/L)	1,19	1,11 à 1,28
Urée (par 1,75 mmol/L)	1,10	1,03 à 1,17

Issue primaire par traitement et sous-groupes



ACCORD Lipid, Ginsberg H et al, NEJM 2010

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

- On the basis of this large and consistent body of evidence, 4 major statin benefit groups were identified for whom the ASCVD risk reduction clearly outweighs the risk of adverse events.
- 1) with *clinical* ASCVD
- 2) primary elevations of LDL-C >190 mg/dL
- **3) diabetes aged 40 to 75 years with LDL-C 70 to 189 mg/dL (1.8 to 4.9 mmol/L) and without clinical ASCVD**
- 4) without *clinical* ASCVD or diabetes with LDL-C 70 to 189 mg/dL and estimated 10-year ASCVD risk >7.5%.



Stone NJ, et al, 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2013), doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.

-
-
- For the primary prevention of ASCVD in individuals with diabetes (diabetes mellitus type-1 and type 2), estimated 10-year ASCVD risk can also be used to guide the intensity of statin therapy.
-
- For those with *clinical* ASCVD or with LDL-C ≥ 190 mg/dL who are already in a statin benefit group, it is not appropriate to estimate 10-year ASCVD risk.



Stone NJ, et al, 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2013), doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.

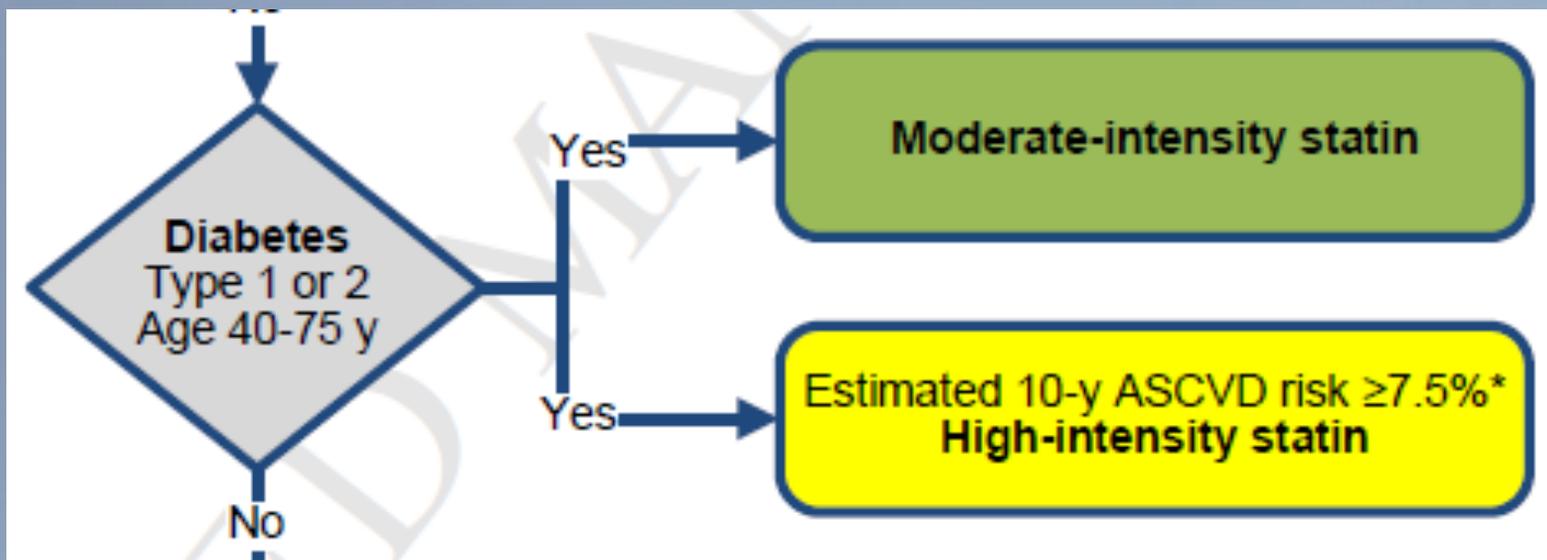


Table 5. High- Moderate- and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs reviewed by the Expert Panel)*

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $<50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $<30\%$
Atorvastatin (40 [†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg [‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2–4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg Pitavastatin 1 mg

Stone NJ, et al, 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2013), doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.

-
- Although an ACCORD subgroup analysis of those with high triglycerides and low HDL-C levels suggested that fenofibrate may reduce ASCVD events in patients with diabetes, this is **hypothesis generating** and **needs further testing in comparison to the evidence-based use of a high-intensity statin**. In addition, not having a goal of < 70 mg/dL for LDL-C means that the patient who is adhering to optimal lifestyle management and receiving a high-intensity statin avoids additional, non-evidence-based therapy just because his/her LDL-C is higher than an arbitrary cutpoint. Indeed, the LDL-C goal approach can make this patient unnecessarily feel like a failure.
-



Stone NJ, et al, 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2013), doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.

2013 CDA Vascular Protection Checklist

- ✓ **A** • A1C – optimal glycemic control (usually $\leq 7\%$)
- ✓ **B** • BP – optimal blood pressure control ($< 130/80$ mmHg)
- ✓ **C** • Cholesterol – if decided to treat (LDL ≤ 2.0 mmol/L)
- ✓ **D** • **Drugs to protect the heart**
A – ACEi or ARB | S – Statin | A – ASA if indicated
- ✓ **E** • Exercise – regular physical activity, healthy diet, achieve and maintain healthy body weight
- ✓ **S** • Smoking cessation



ADA/AHA/ACCF Scientific Statement

Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes

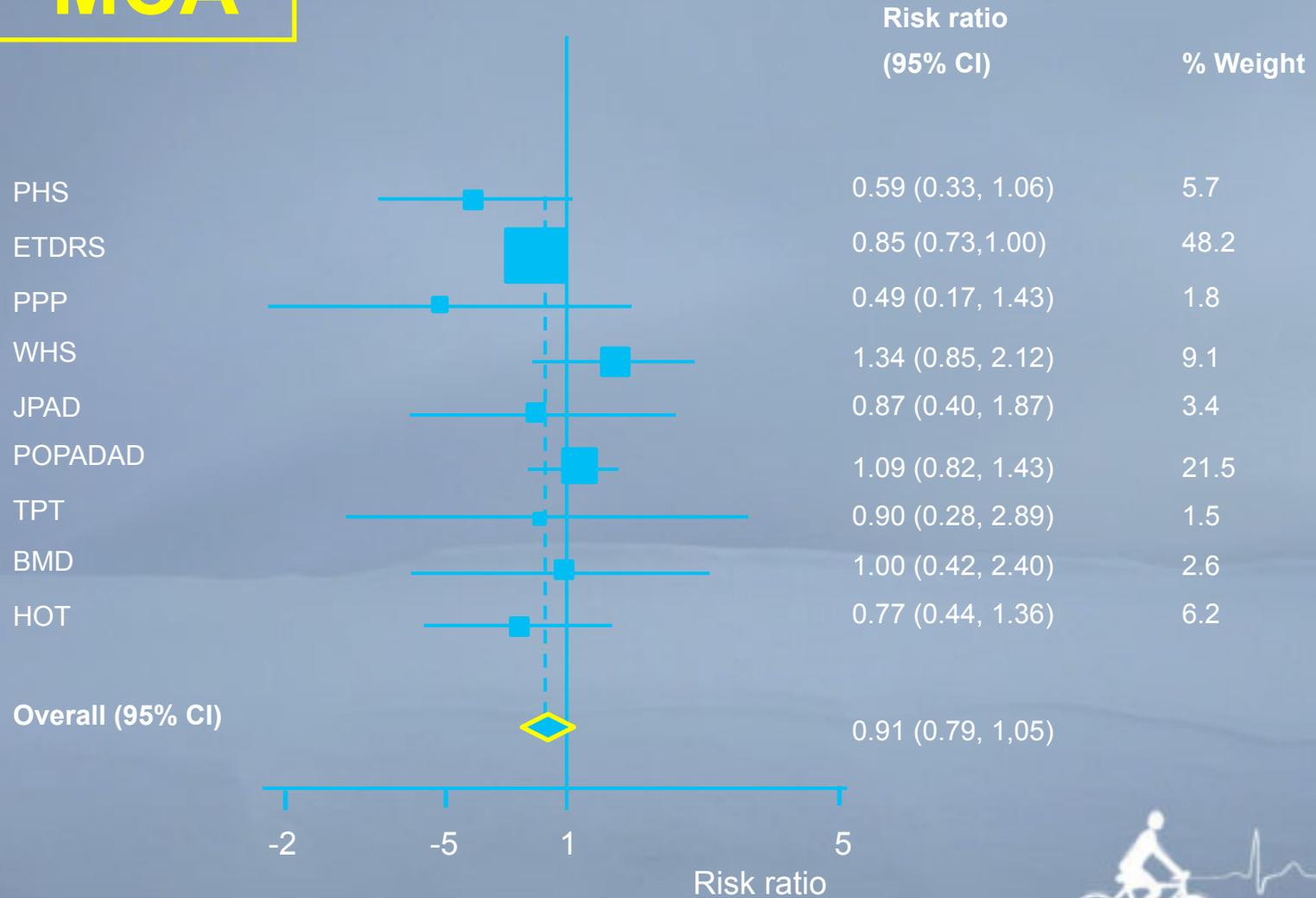
**A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific
Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus
Document of the American College of Cardiology Foundation**

Michael Pignone, MD, MPH, FACP, Writing Group Chair; Mark J. Alberts, MD;
John A. Colwell, MD, PhD, MACP; Mary Cushman, MD, MSc; Silvio E. Inzucchi, MD;
Debabrata Mukherjee, MD, MS, FACC; Robert S. Rosenson, MD, FACC, FAHA, FACP;
Craig D. Williams, PharmD, FNLA; Peter W. Wilson, MD; M. Sue Kirkman, MD



Pignone M et al, Circulation 2010

MCA



AVC

ETDRS

PPP

WHS

JPAD

POPADAD

HOT

TPT

PHS

BMD

Overall (95% CI)

Risk ratio
(95% CI)

% Weight

1.18 (0.88, 1.58)

24.1

0.90 (0.38, 2.09)

7.3

0.45 (0.25, 0.82)

12.0

0.65 (0.39, 1.11)

14.1

0.74 (0.49, 1.12)

18.6

0.91 (0.52, 1.61)

12.9

0.67 (0.06, 7.06)

1.2

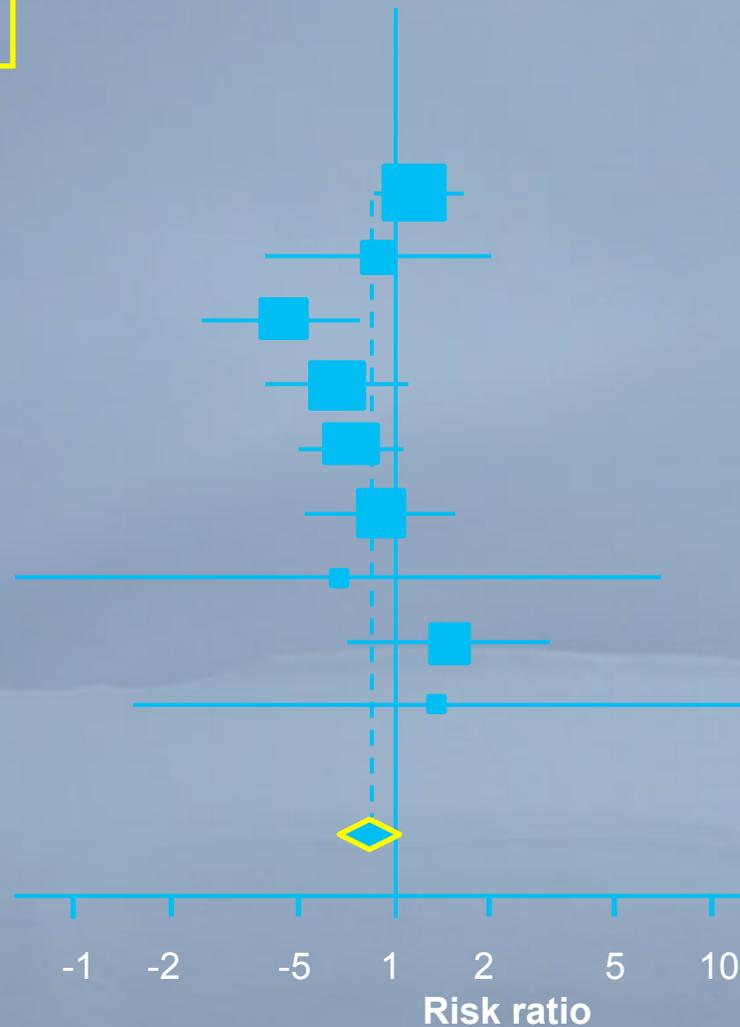
1.50 (0.69, 3.25)

8.5

1.39 (0.15, 12.86)

1.3

0.85 (0.66, 1.11)



Thérapie pharmacologique qui influence le métabolisme du glucose

POSITIF

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Bloquant des récepteurs de l'angiotensine
- β -bloquant vasodilatateurs (carvédilol, labétalol, and nébivolol)
- Supplément potassique ou agents épargneurs de potassium

Ezétimibe

Chélateurs des acides biliaires

Fibrates

NEUTRE

Calcium channel blockers

NÉGATIF

- β -blocker non vasodilatateurs (aténolol, métoprolol, pindolol, propranolol)
- Thiazide à haute dose
- Statines
- Niacine



2013 CDA Vascular Protection Checklist

- ✓ **A** • A1C – optimal glycemic control (usually $\leq 7\%$)
- ✓ **B** • BP – optimal blood pressure control ($< 130/80$ mmHg)
- ✓ **C** • Cholesterol – if decided to treat (LDL ≤ 2.0 mmol/L)
- ✓ **D** • Drugs to protect the heart
A – ACEi or ARB | S – Statin | A – ASA if indicated
- ✓ **E** • **Exercise – regular physical activity, healthy diet, achieve and maintain healthy body weight**
- ✓ **S** • Smoking cessation



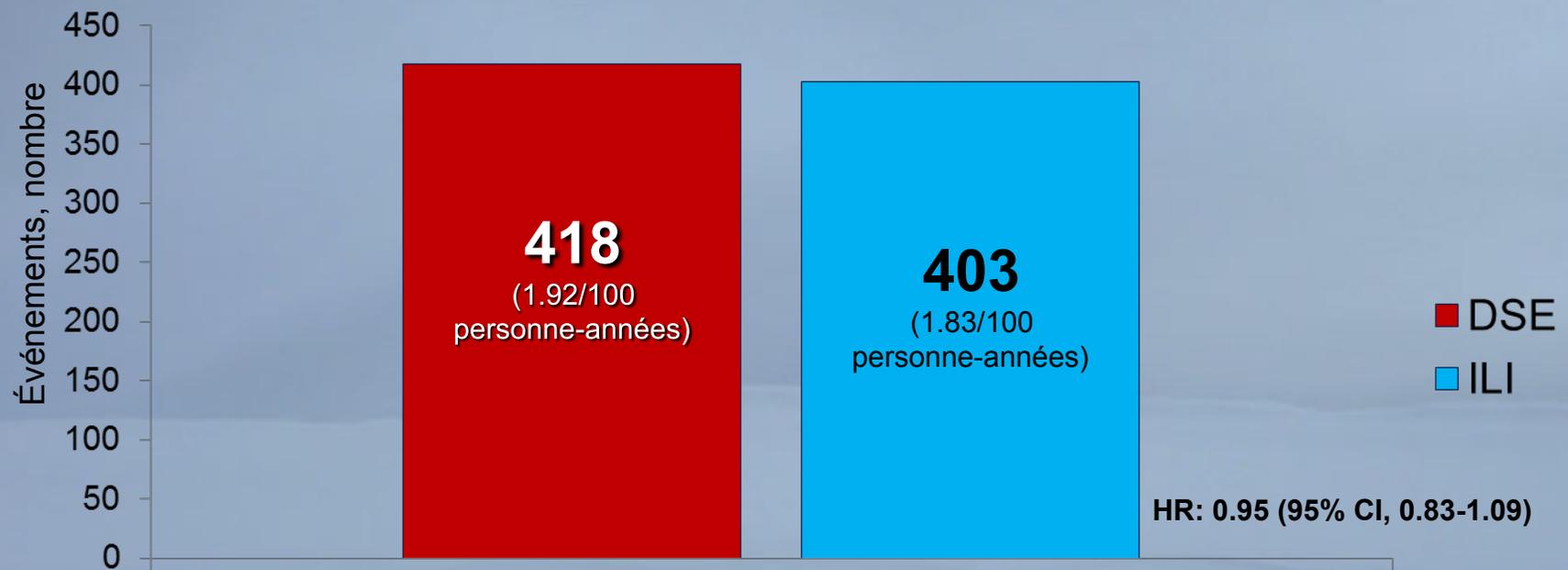
- **Effects of Lifestyle Interventions
on Weight and CV Risk Factors in
Type 2 Diabetes**

- **LOOK AHEAD (ACTION FOR
HEALTH IN DIABETES)**



Issue primaire: 9.6 ans suivi médian

Pas de réduction d'événements CV avec changements des habitudes de vie

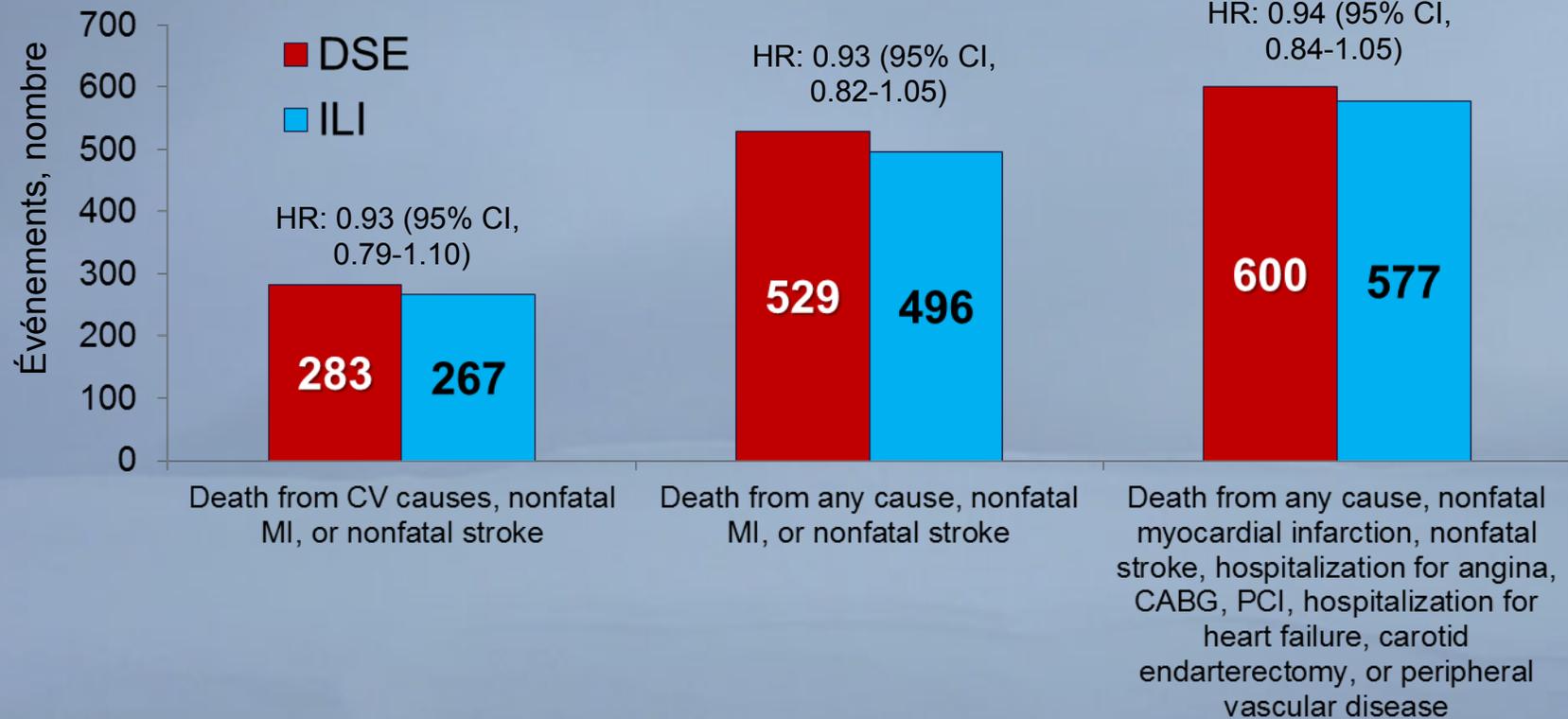


Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for angina*

Pas de différence significative entre les groupes

*Ajouté aux issues après 2 ans de suivi à cause du faible taux d'événements par rapport au taux prévu (0.7% vs. prévu 3.125%) dans le groupe diabète support & éducation

Issues secondaires



Pas de différence significative entre les groupes



Objectifs

- 1. Décrire les mécanismes et les manifestations des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2,
- 2. Analyser l'impact des antihyperglycémiants courants et/ou des schémas posologiques sur le risque cardiovasculaires, et les mécanismes théoriques de l'impact des agents incrétines dans ce domaine,
- 3. Débattre des implications cliniques potentielles des essais en cours et à venir portant sur la réduction du risque cardiovasculaire dans la population diabétique de type 2.



Certains traitements antihyperglycémiantes pourraient causer des effets CV indésirables

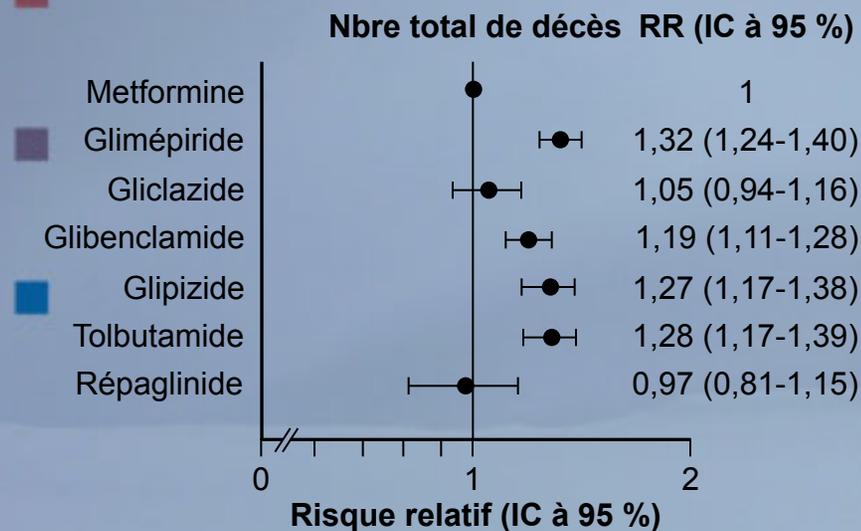
Les données suggèrent une hausse du risque CV avec certains agents antihyperglycémiantes oraux

- Certaines sulfonylurées^{1,2} — possiblement médiées par :
 - La hausse des risques CV associés à l'hypoglycémie
 - Les effets sur les canaux cardiaques de potassium sensibles à l'ATP (perte du préconditionnement ischémique bénéfique)
- thiazolidinédiones³⁻⁶
 - Risque accru d'œdème, ICC

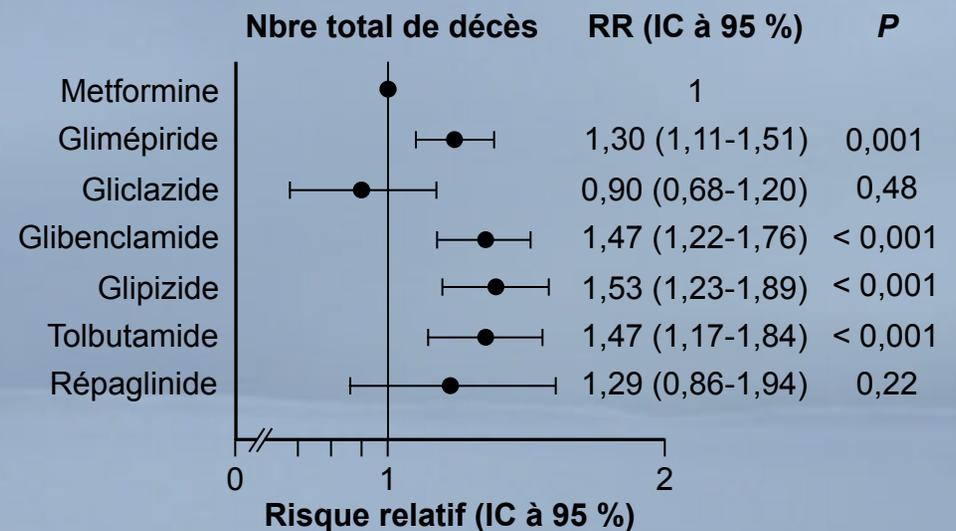
1. Tzoulaki I, et coll. BMJ 2009; 339:b4731. 2. Schramm TK, et coll. Circulation 2008; 117:1945-54. 3. Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007; 356:2457-71. 4. Home PD, et coll. Lancet 2009; 373:2125-35. 5. Dormandy JA, et coll. Lancet 2005; 366:1279-89. 6. Wilcox R, et coll. Am Heart J 2008; 155:712-17.

Certaines sulfonylurées pourraient augmenter la mortalité et la morbidité CV : résultats d'une étude nationale

Sans IM antérieur



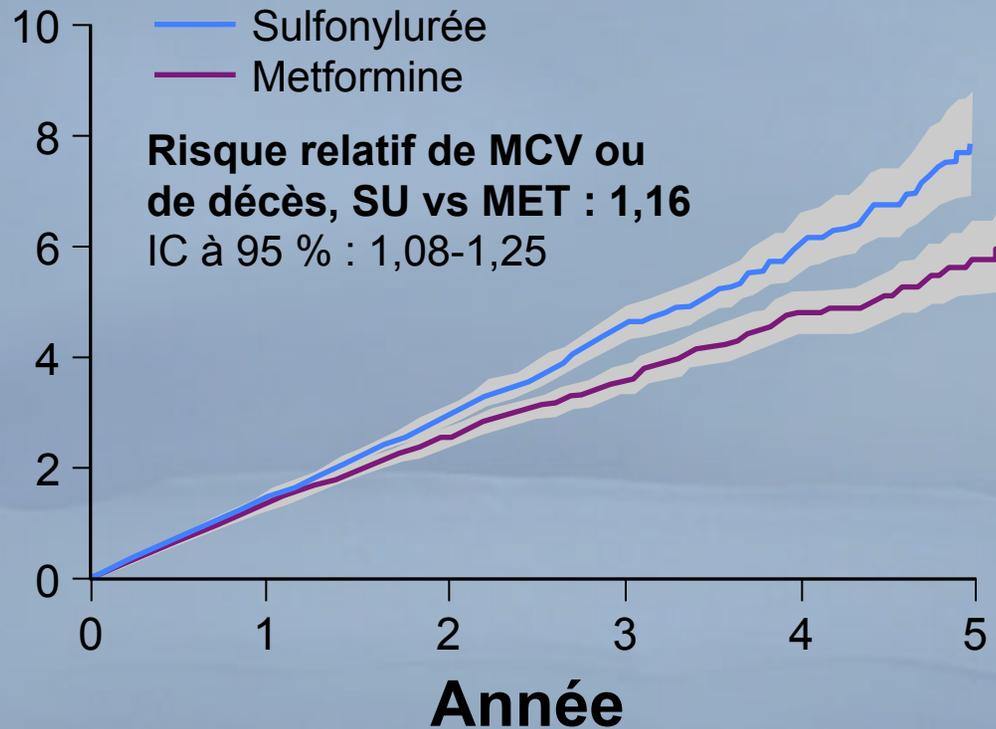
Avec IM antérieur



Dans une étude danoise avec 107 806 patients, la monothérapie avec certaines sulfonylurées couramment utilisées (glimépiride, glyburide, glipizide et tolbutamide), mais **pas avec le gliclazide**, semble être associée à une hausse de la mortalité et du risque CV par rapport à la metformine chez les patients avec et sans IM antérieur.

Incidence cumulative de MCV ou de décès : SU vs metformine

Incidence cumulative avec exposition persistante à la médication antihyperglycémiante orale requise (%)



Metformine, *n*

80 648

33 418

16 887

7 976

3 297

718

Sulfonylurée, *n*

80 648

29 502

14 118

6 185

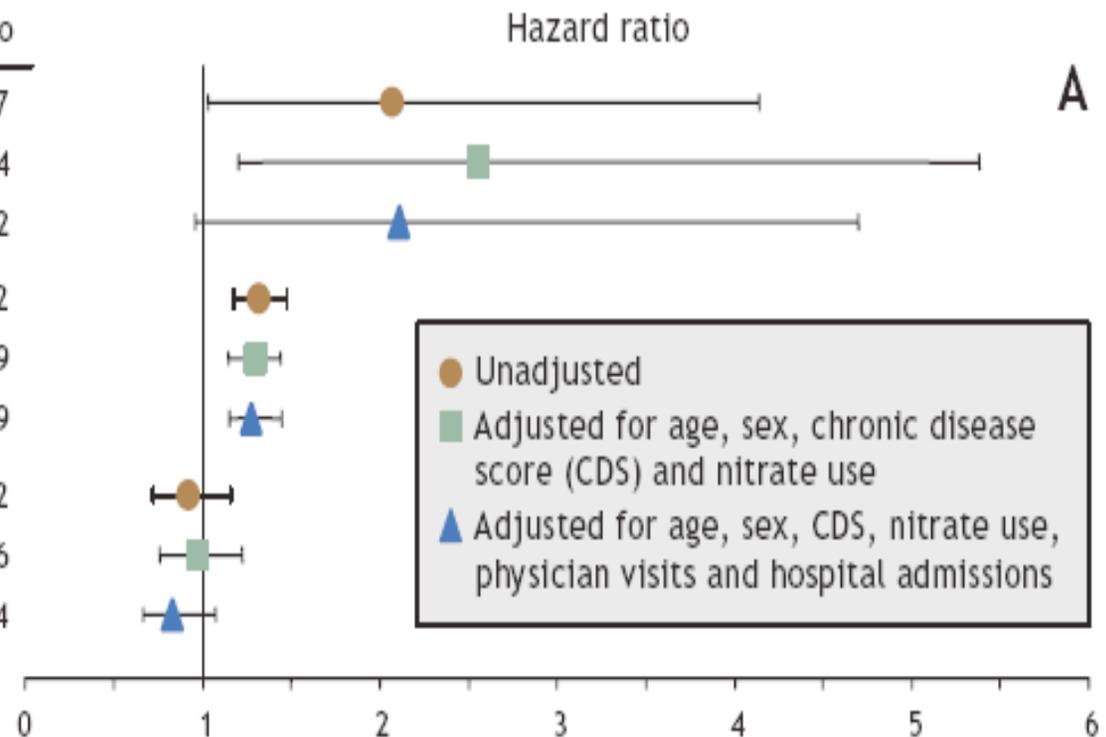
2 301

462

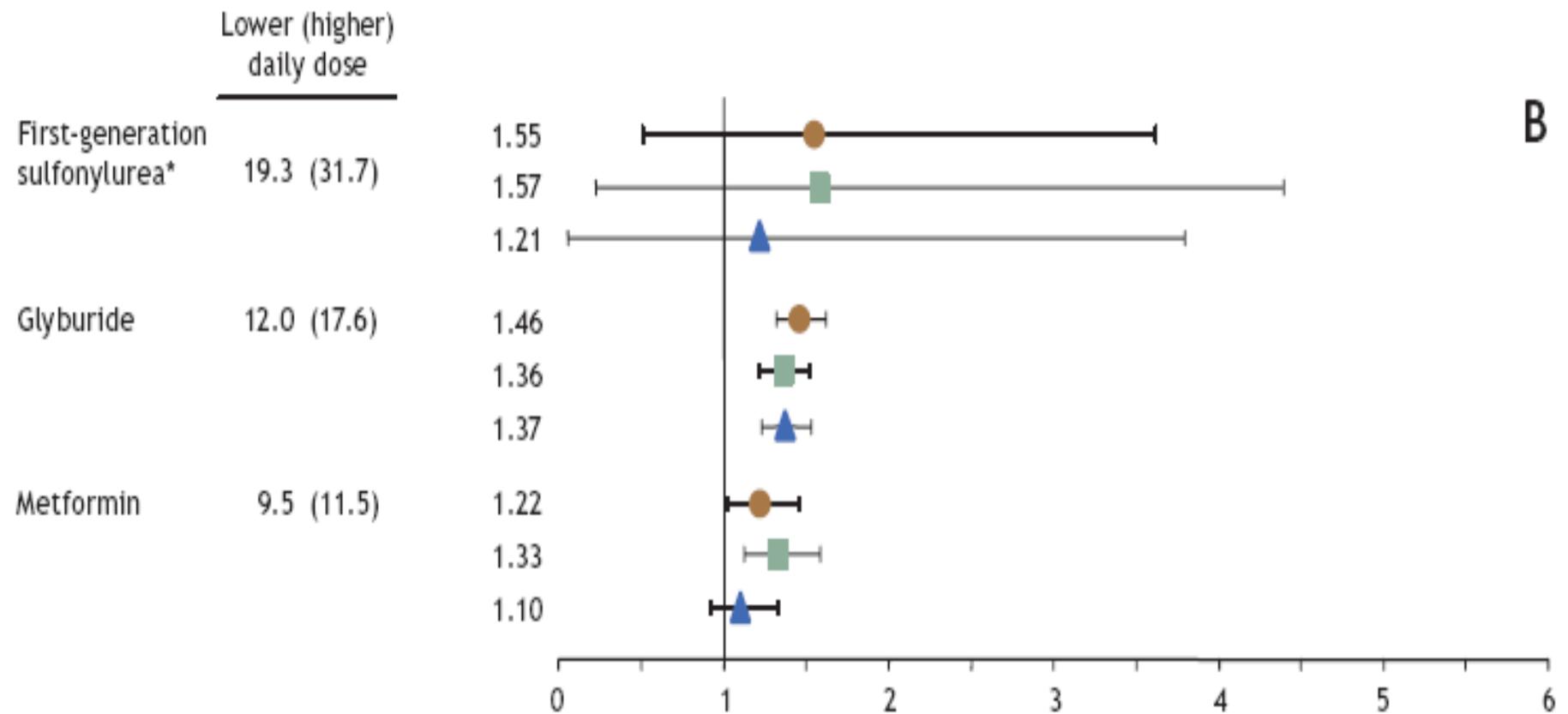
Mortalité toute causes

Drug mono-therapy group	Deaths per 1000 person-years, in subgroup shown		Hazard ratio
	Lower	(higher) daily dose	

First-generation sulfonylurea,* <i>n</i> = 120			2.07
	42.4	(86.5)	2.54
			2.12
Glyburide sulfonylurea, <i>n</i> = 4138			1.32
	53.4	(70.2)	1.29
			1.29
Metformin, <i>n</i> = 1537			0.92
	41.5	(37.6)	0.96
			0.84



Décès par événements ischémiques



Rosiglitazone: Justifiée?

? ↑ des infarctus/ Événements ischémiques

- Nissen & Wolski meta-analysis
- GSK meta-analysis
- Initial FDA analysis (vs. placebo & active comparators)
- Singh *et al.* meta-analysis
- Updated FDA analysis

Pas preuve de préjudice

- DREAM
 - ADOPT
 - RECORD
 - ACCORD
 - VADT
 - Updated FDA analysis
- 

Meeting of the Food and Drug Administration's (FDA's) Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee

June 7, 2013

- Seven panelists voted to remove the Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) that is currently in place, five voted to leave it as is, thirteen were in favor of modification and one voted to remove rosiglitazone from the market. In addition to weighing the votes and the explanations for the votes, the FDA will take into consideration the discussion that unfolded during the two day meeting.
- The debate surrounding rosiglitazone began in 2007 when a [New England Journal of Medicine article](#) raised concerns about cardiovascular complications associated with rosiglitazone. The ACC, American Heart Association and American Diabetes Association [released a statement](#) following the publication of the article. In 2010, the ACC and the American Heart Association released a Science Alert on “Thiazolidinedione [Drugs and Cardiovascular Risks](#)” to help cardiologists provide high quality care to diabetes patients.



Quelles étaient les restrictions?

- Rosiglitazone-containing products carry the most restrictive type of REMS, that which includes a MedGuide and elements to assure safe use.
- Only physicians who hold special certification and certain pharmacies are able to prescribe and dispense the drug. Also, rosiglitazone is limited to patients who are unable to achieve glycemic control on other medications and who are accepting of increased myocardial risks.



Et puis après???

- The decision is now in the hands of the FDA. But the FDA has no regulatory deadline by which to make a decision, and it's unclear when the agency will make a ruling, an FDA spokeswoman said.
- The FDA isn't obligated to follow the advice of its advisory committees but usually does.



Canaux potassiques (K_{ATP})

- Coeur (Noma et al, Nature 305, 147-148, 1983)
 - Inhibition métabolique avec cyanure démasque canaux potassiques (\downarrow ATP)
- Pancréas (Dean et al, Nature 219, 389-390, 1968)
- Couplage activité électrique à l'activité métabolique
- État normal fermé
 - Inhibition par \uparrow ATP intra-cellulaire
- Ouvert
 - Ischémie \downarrow ATP
- Protection myocardique
 - \uparrow courant sortant K^+
 - \downarrow durée potentiel d'action
 - \downarrow influx de Ca^{2+} \rightarrow \downarrow contraction \rightarrow conserve ATP



Canaux potassiques (K_{ATP})

- Présents

- Pancréas cellules β
- Cellules nerveuses
- Cellules endothéliales
- Cellules musculaires lisses et squelettiques
- **Coeur**
- Reins
- Cellules folliculaires ovariennes
- Adénohypophyse



Preuves contradictoires : maîtrise de la glycémie et réductions du risque de MCV



Preuve de bienfaits

- **Suivi à long terme de l'étude UKPDS**
- **Bienfait avec la metformine > SU/insuline**
- **Méta-analyses d'études individuelles**



Aucune preuve de bienfaits

- **Étude UKPDS originale**
- **ACCORD**
- **ADVANCE**
- **VADT**

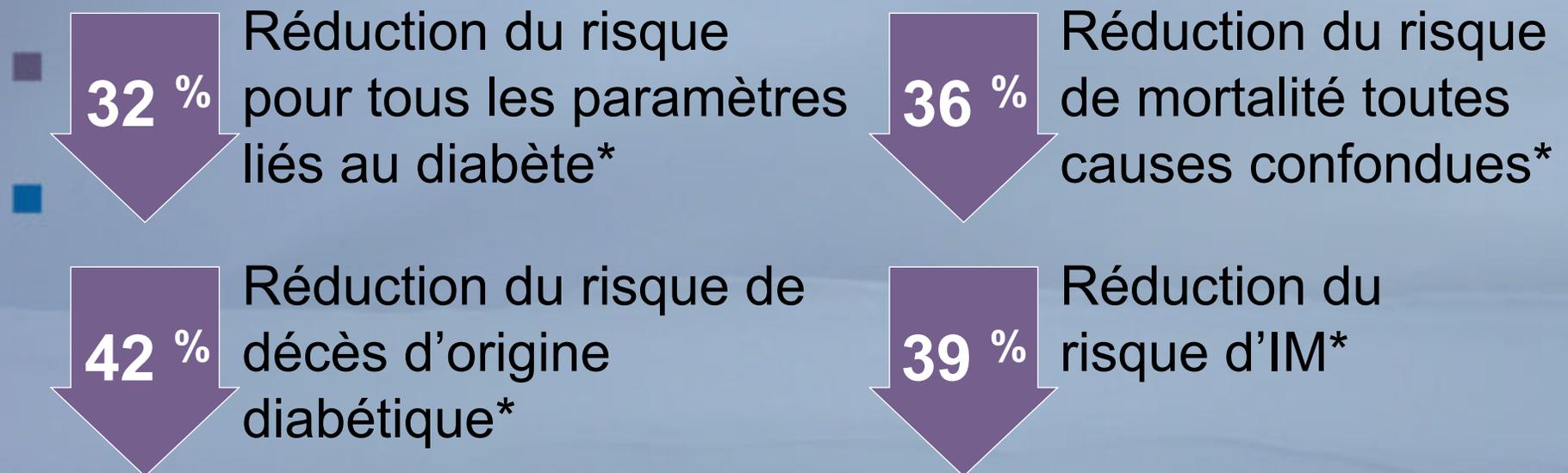
MCV = maladie cardiovasculaire

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837-53. 2. The ACCORD Study Group. N Engl J Med 2011; 364:818-28. 3. The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 358:2560-72. 4. Duckworth W, et coll. N Engl J Med 2009; 360:129-39. 5. Holman RR, et coll. N Engl J Med 2008; 359:1577-89. 6. Boussageon R, et coll. BMJ 2011; 343:d4169. 7. Hemmingsen B, et coll. BMJ 2011; 343:d6898.



■ Étude UKPDS : la metformine ■ chez les patients obèses

■ Comparé à un régime conventionnel :



MAIS : N = seulement 342

* $p < 0,02$

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837-53.

Impact des thérapies conventionnelles sur le risque CV

	Diminution HbA1C *	Risque hypoglycémie	Changement poids	Impact sur le risque CV
Metformine	↓↓	Rare	Neutre	↑ Issues chez patients avec surplus de poids (UKPDS 34)
Meglitinides	↓↓	Oui	↑	UKPDS: ↓ microvasculaire ADVANCE: neutre
Sulfonylurées	↓↓	Oui	↑	
Inhibiteur Alpha glucosidase (acarbose)	↓	Rare	Neutre ou ↓	STOP-NIDDM: ↓ CV événements
TZDs	↓↓	Rare	↑↑	Rosi vs. Pio variable
Insuline	↓↓↓	Oui	↑↑	ORIGIN: Neutre UKPDS: ↓ microvasculaire

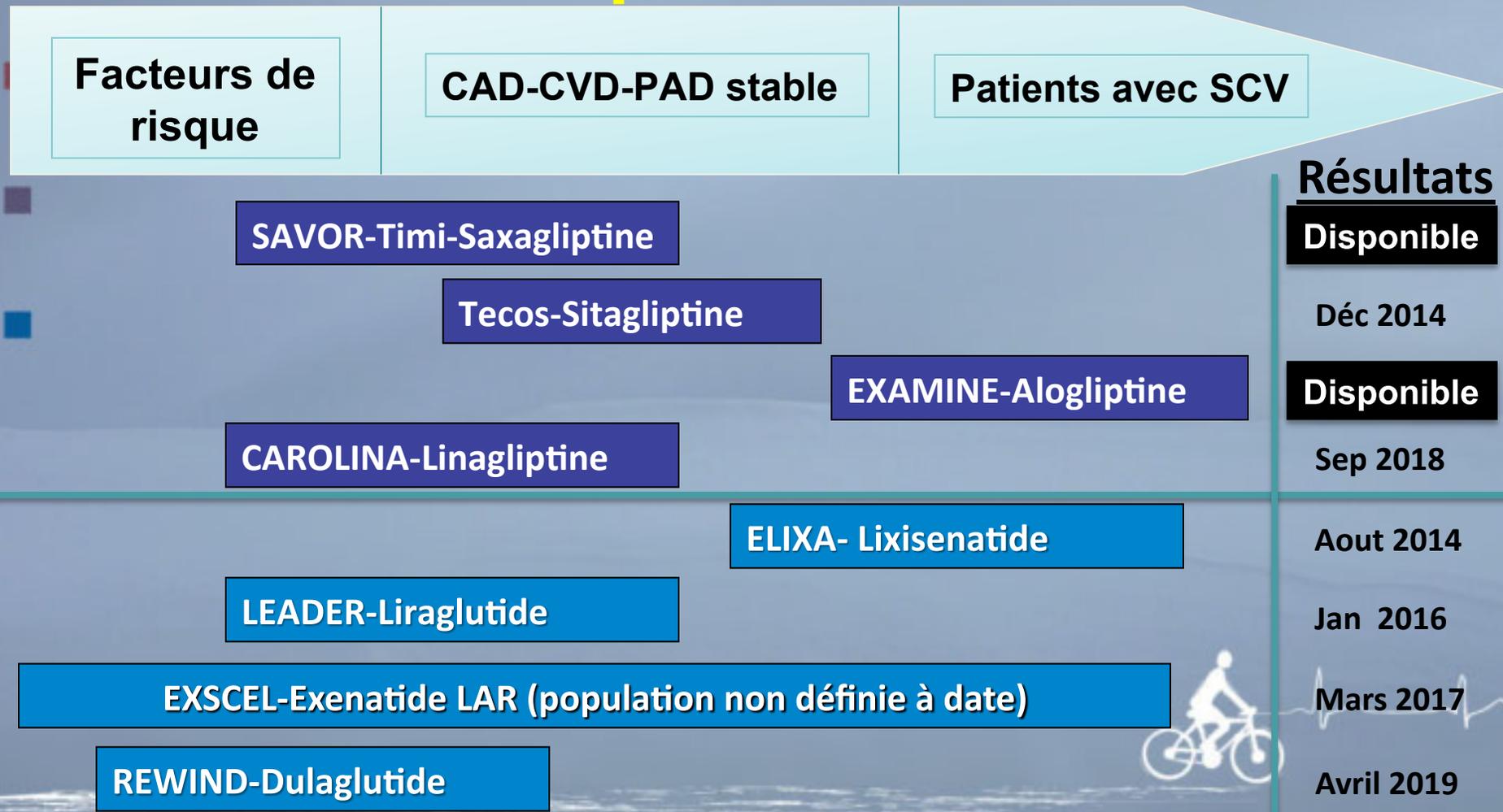
*Relative A1C reduction expected when agent from this class is added to metformin therapy with exception of metformin where relative reduction reflects expected monotherapy efficacy

TZDs=thiazolidinediones; AGIs=alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1=glucagon-like Peptide 1; DPP-4=dipeptidyl peptidase-4.

CDA. *Can J Diabetes*. 2013;37(suppl 1):S1-S212.



Profile de risque des patients patients au départ des essais avec les incrétines pour les issues CV



Études SGLT2

- **CANVAS - CANagliflozin cardioVascular Assessment Study**

- The study will assess canagliflozin (JNJ-28431754) in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with regard to cardiovascular (CV) risk for major adverse cardiac events (CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke). Other objectives include evaluating the overall safety, tolerability, and effectiveness of canagliflozin.

Enrollment:	4330
Study Start Date:	December 2009
Estimated Study Completion Date:	June 2018
Estimated Primary Completion Date:	March 2017 (Final data collection date for primary outcome measure)



Études SGLT2

- **Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58)**
- This study is being carried out to see if dapagliflozin when added to a patients current anti-diabetes therapy is effective in reducing cardiovascular events such as myocardial infarction (MI) (heart attack), ischemic stroke, and cardiovascular (CV) related death, compared with placebo (inactive study medication).

Estimated Enrollment:

17150

Study Start Date:

April 2013

Estimated Study Completion Date:

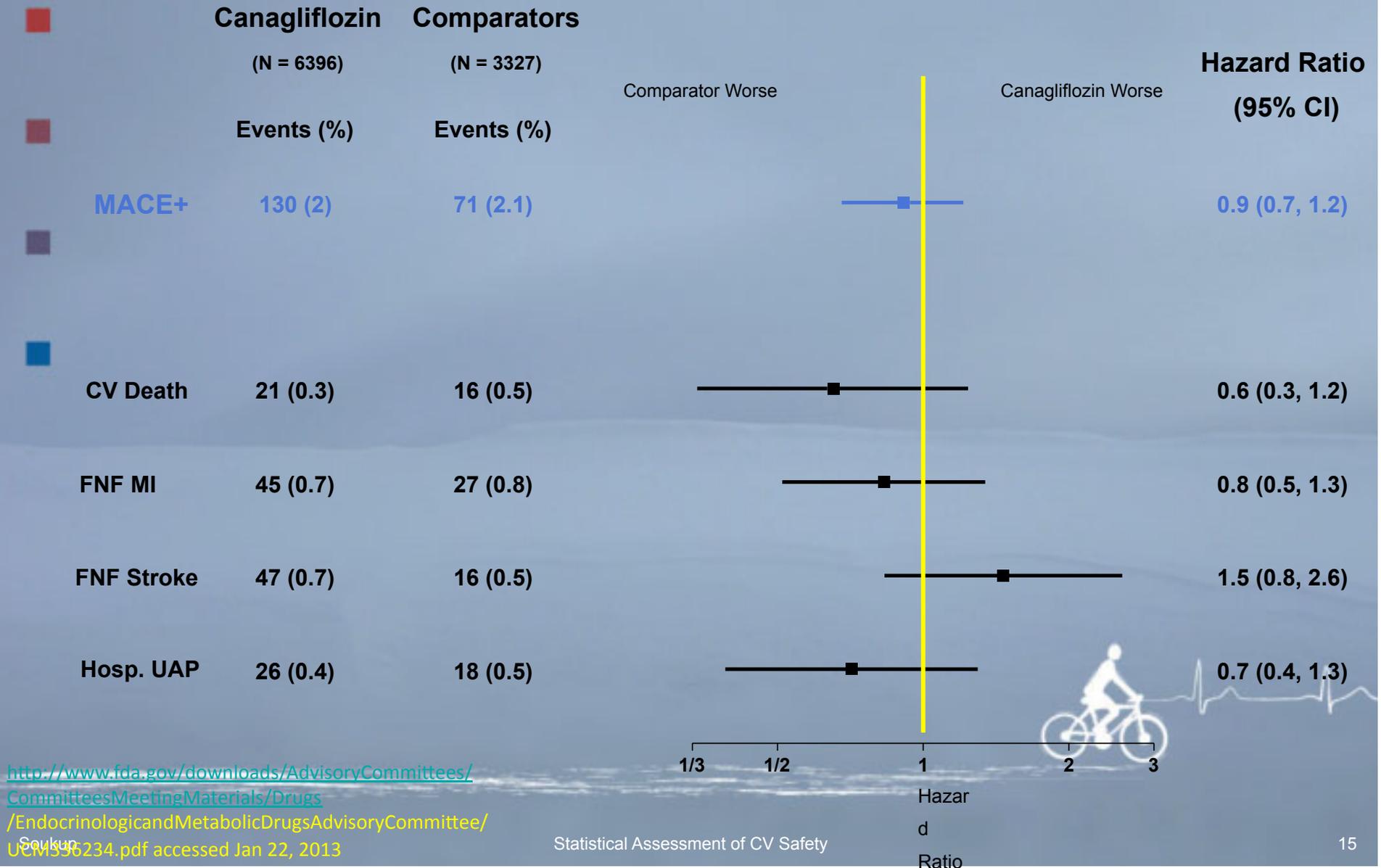
April 2019

Estimated Primary Completion Date:

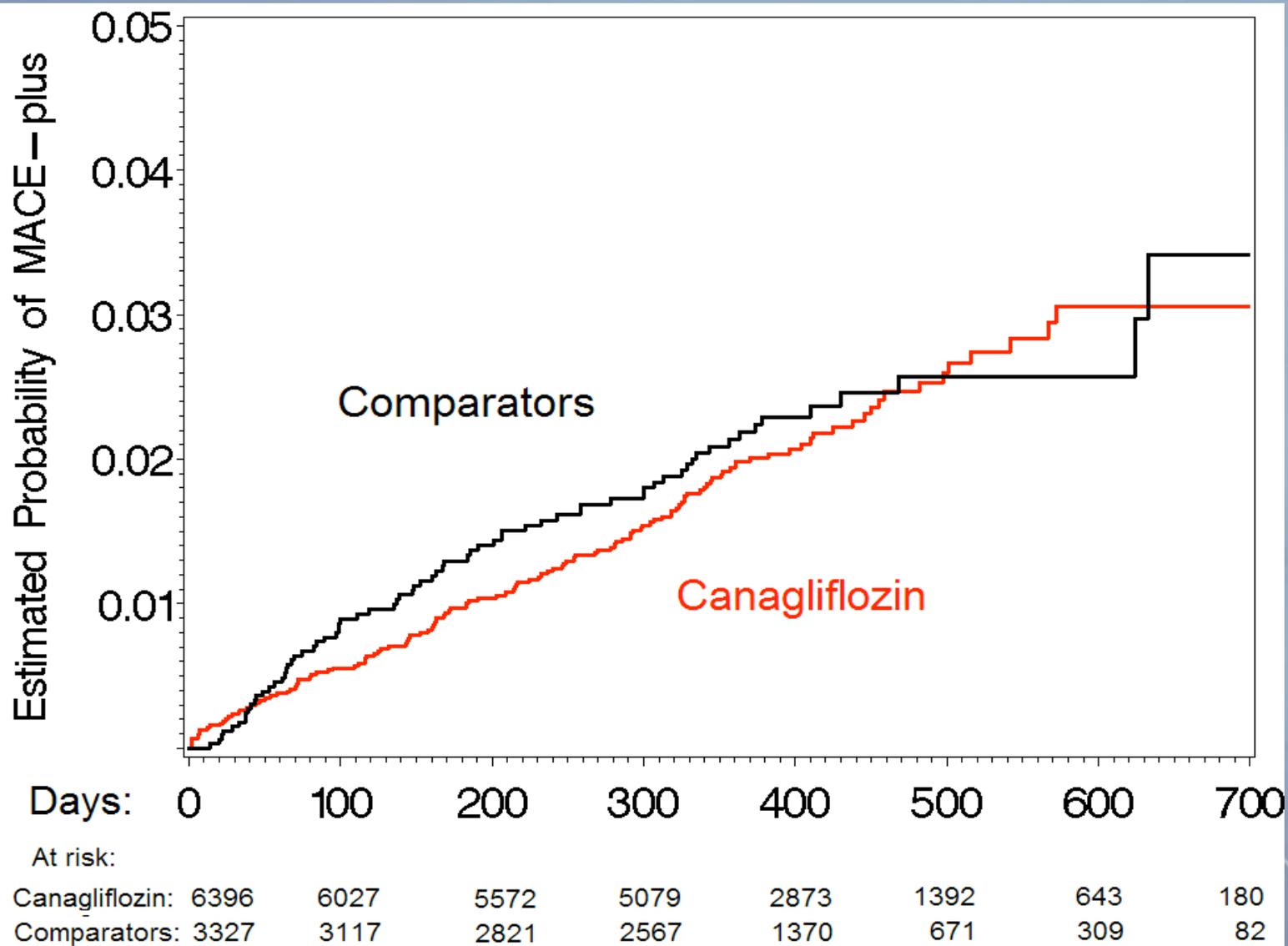
April 2019 (Final data collection date for primary outcome measure)



MACE+ Components



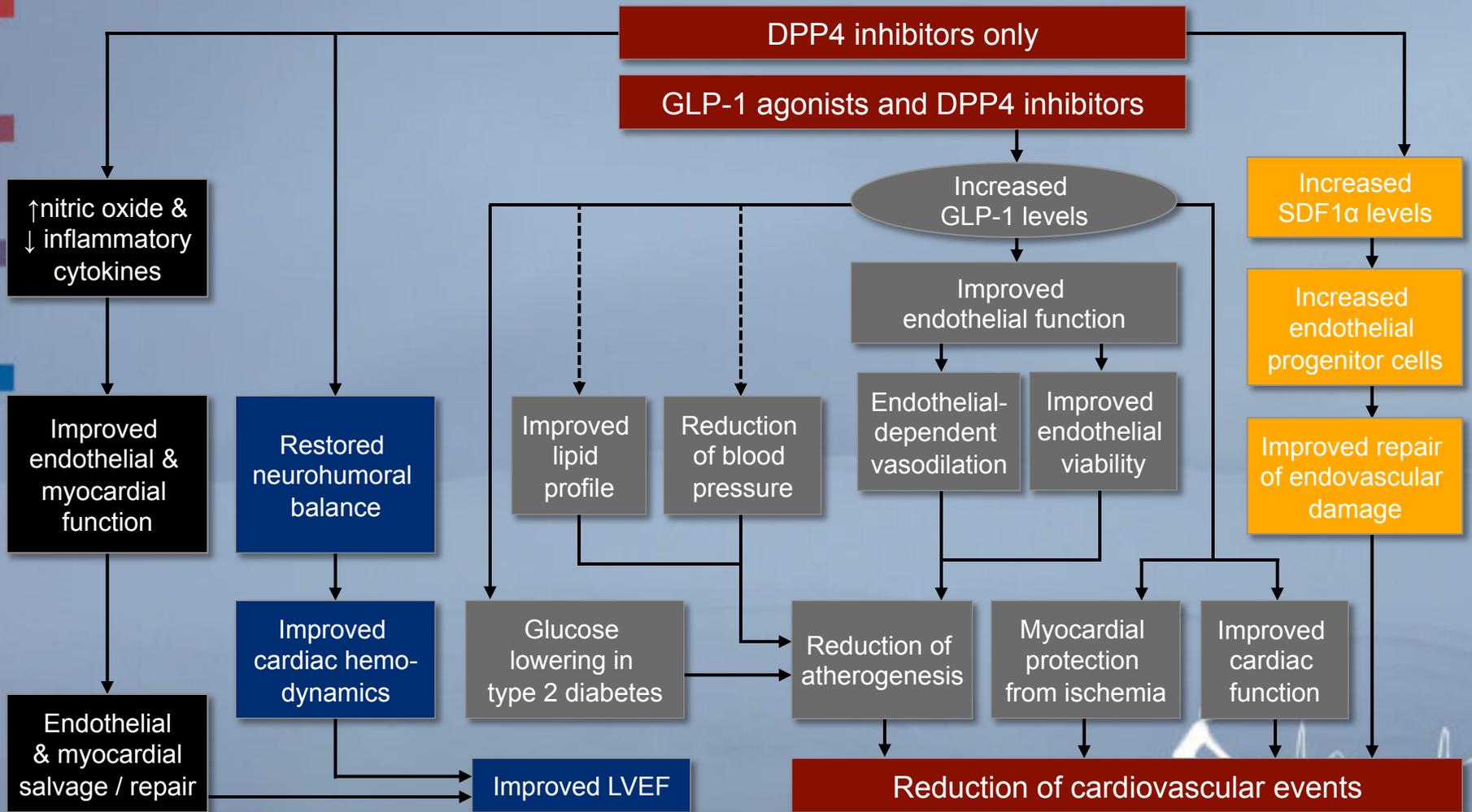
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM335234.pdf> accessed Jan 22, 2013



<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs>

EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/StatisticalAssessmentofCVSafety.pdf accessed Jan 22, 2013

Potential Mechanisms of CV Protection with Incretin Agents



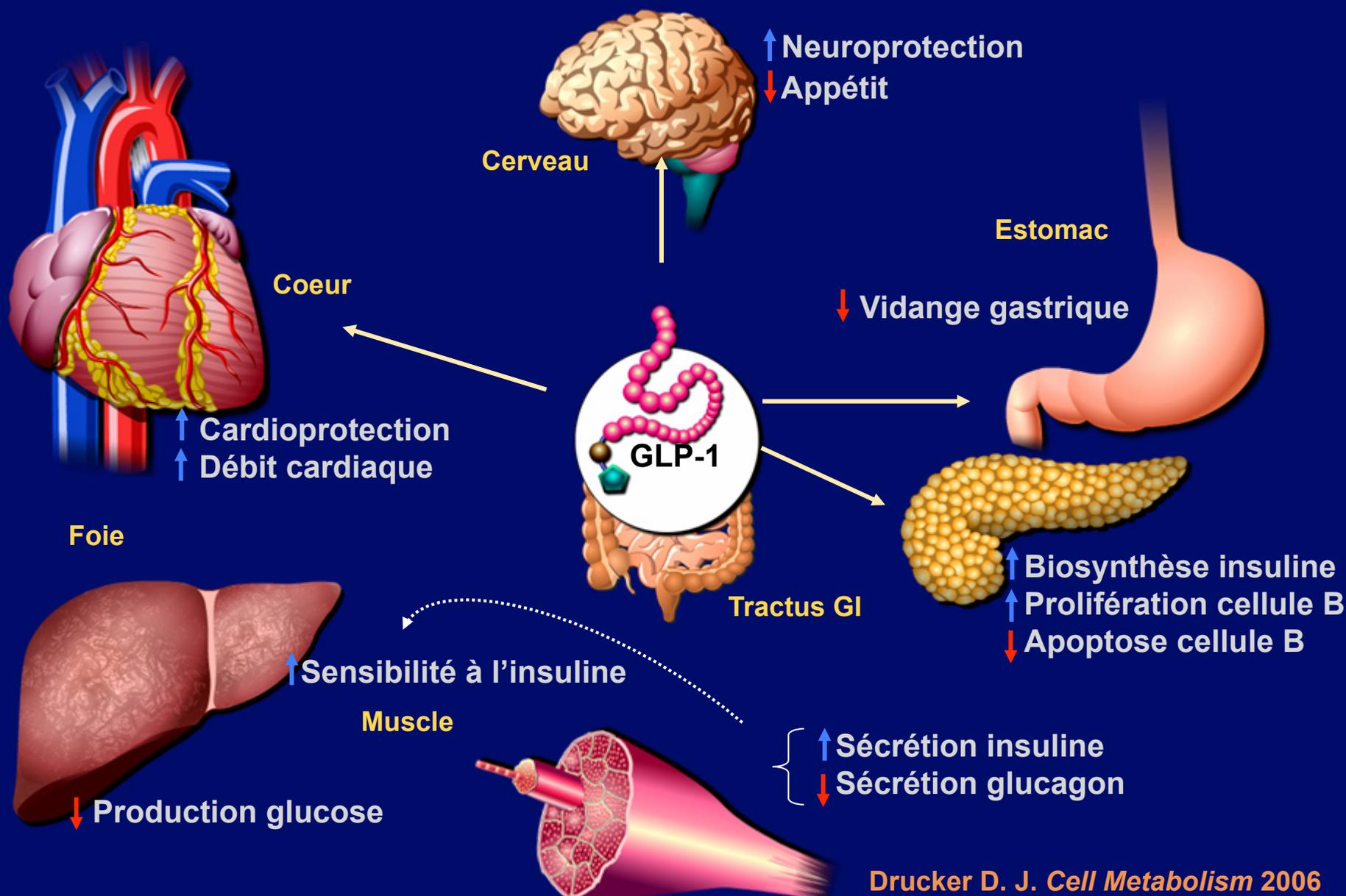
■ **Ça fait du sens mais...**

■ **Absence of evidence is not
evidence of absence**

■ **L'absence de preuve n'est pas
une preuve de l'absence**



Actions des incrétines sur différents organes

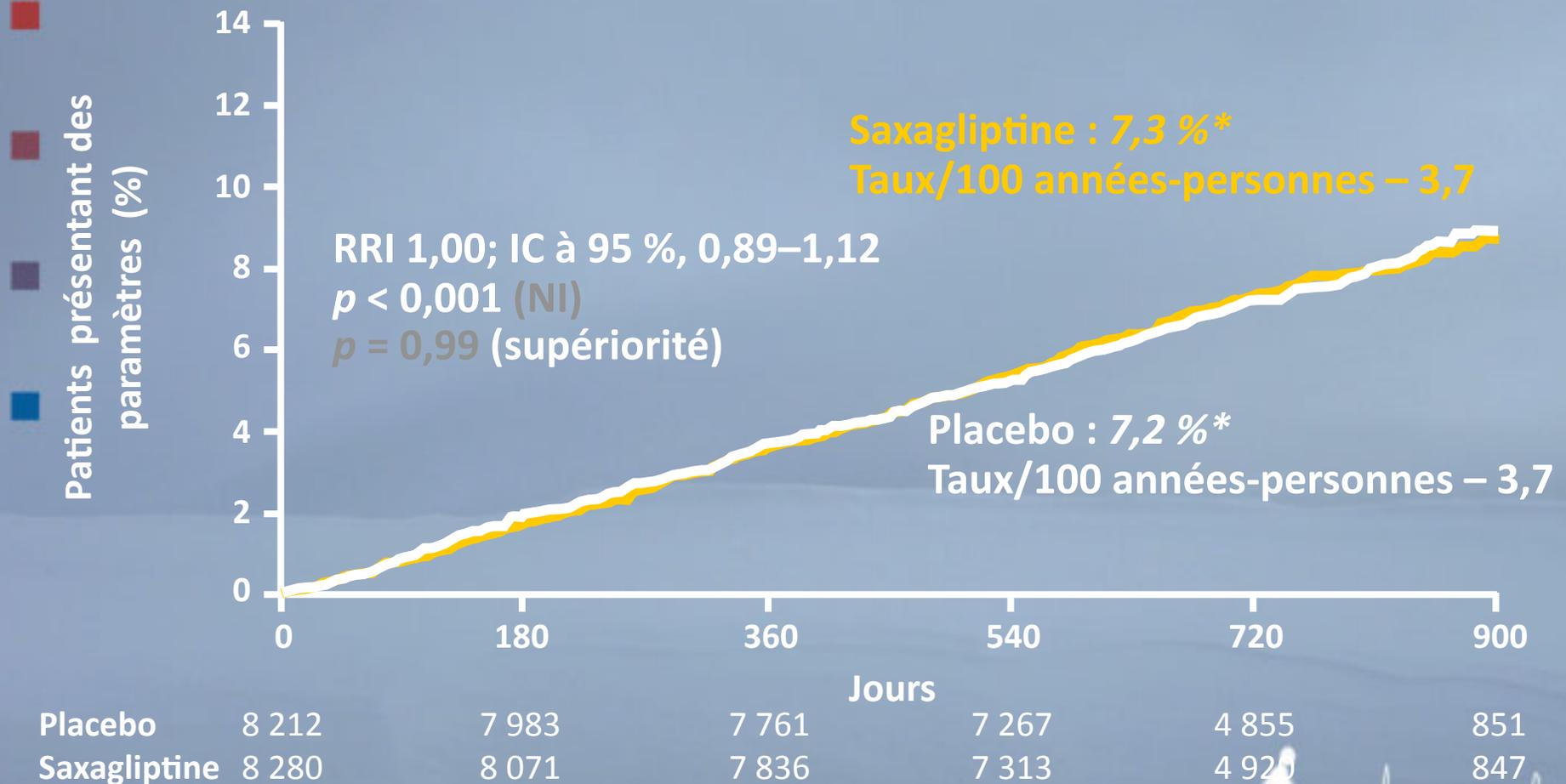


- **Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI)**

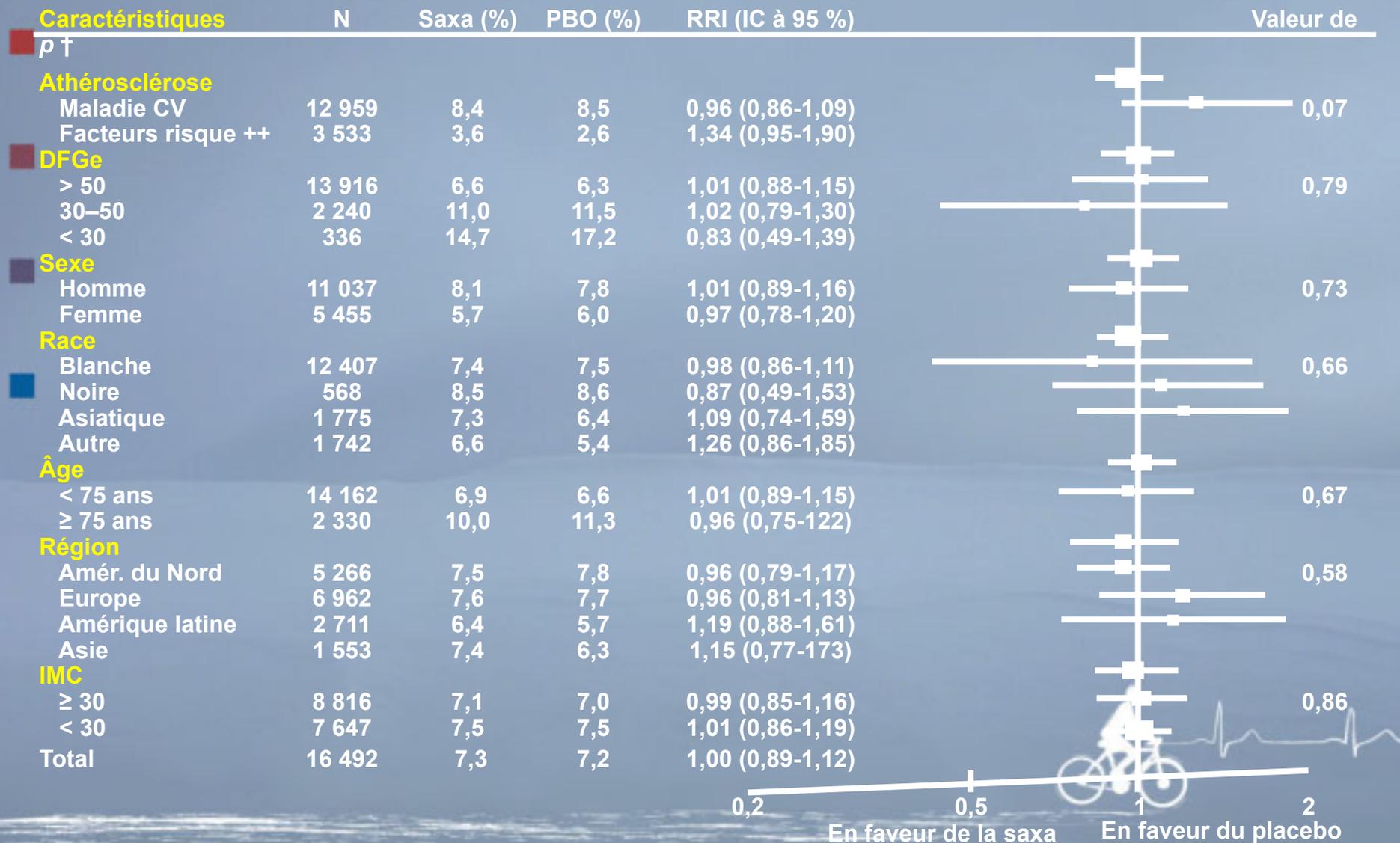
- **53 Study**

(Évaluation des résultats vasculaires enregistrés avec la saxagliptine chez les patients atteints de diabète - thrombolyse dans l'infarctus du myocarde)

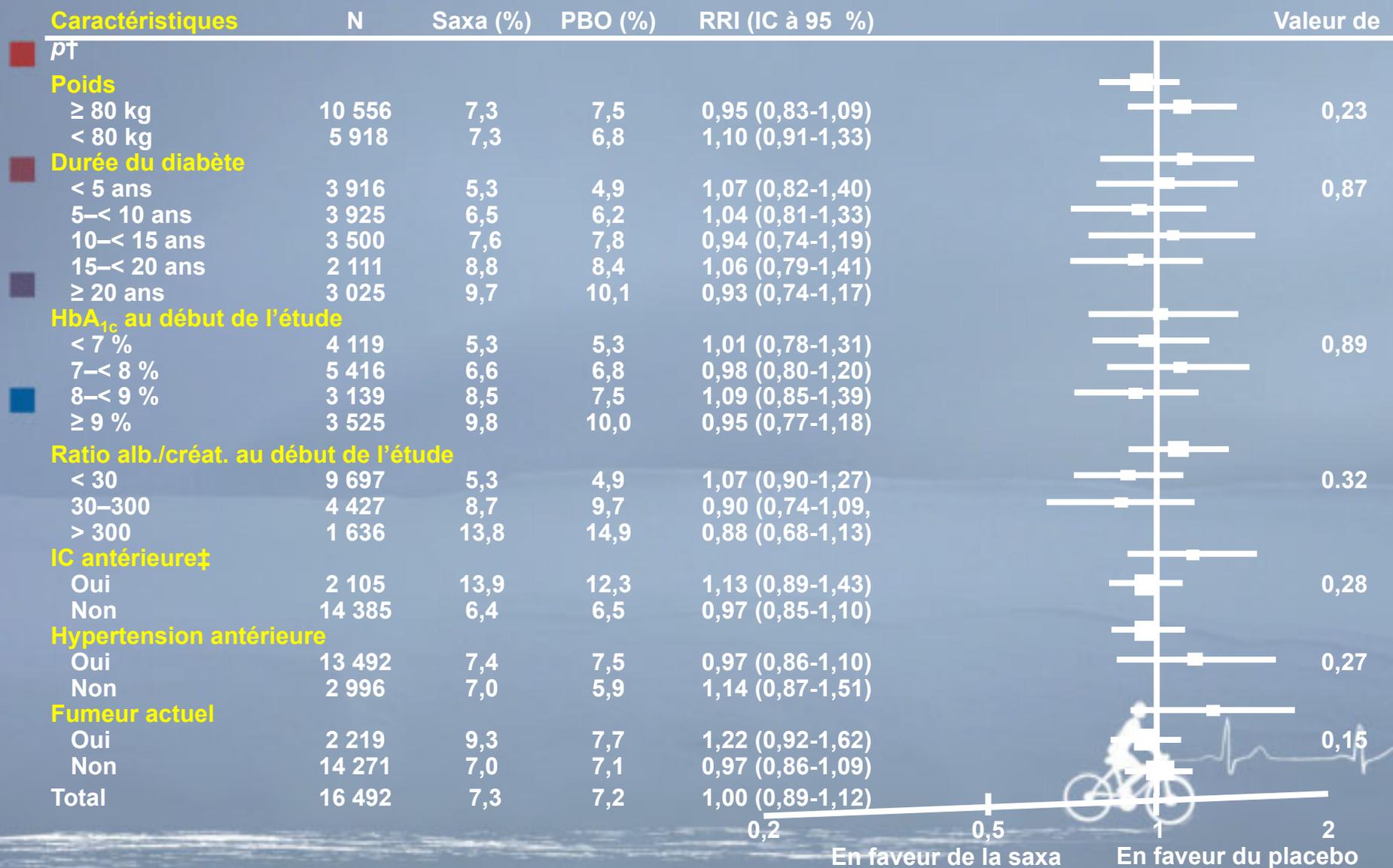
Paramètre combiné principal – décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC



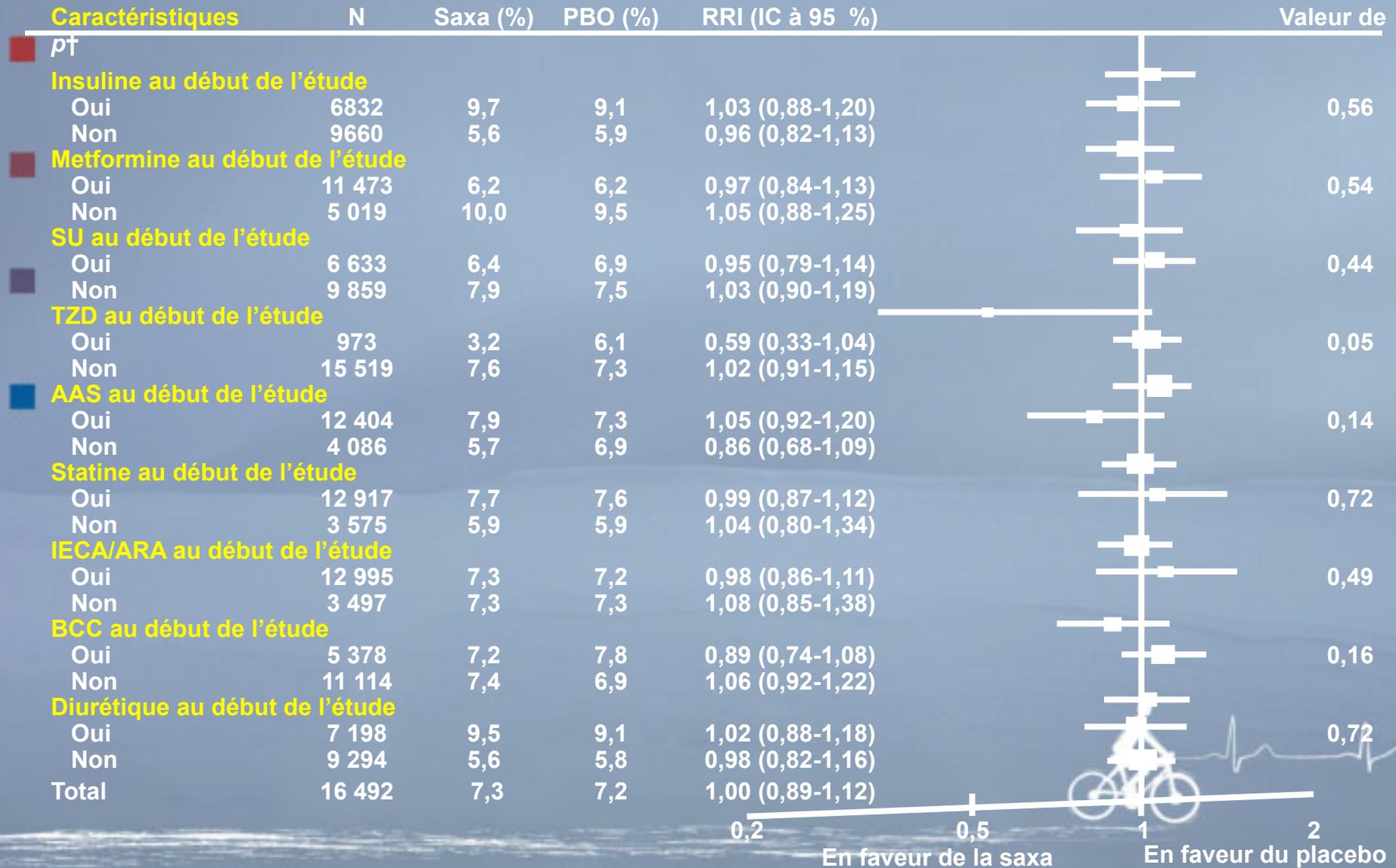
Résultats du paramètre principal dans des sous-groupes prédéterminés



Résultats du paramètre principal dans des sous-groupes prédéterminés (suite)



Résultats du paramètre principal dans des sous-groupes prédéterminés (suite)



Éléments individuels des paramètres combinés

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine n (%)* (N = 8 280)	Placebo n (%)* (N = 8 212)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p
Décès CV	269 (3,2)	260 (2,9)	1,03 (0,87–1,22)	0,72
IM	265 (3,2)	278 (3,4)	0,95 (0,80–1,12)	0,52
AVC ischémique	157 (1,9)	141 (1,7)	1,11 (0,88–1,39)	0,38
Hosp. pour angine	97 (1,2)	81 (1,0)	1,19 (0,89–1,60)	0,24
Hosp. pour Ins cardiaque	289 (3,5)	228 (2,8)	1,27 (1,07–1,51)	0,007
Hosp. pour revasc. coronarienne	423 (5,2)	459 (5,6)	0,91 (0,80–1,04)	0,18

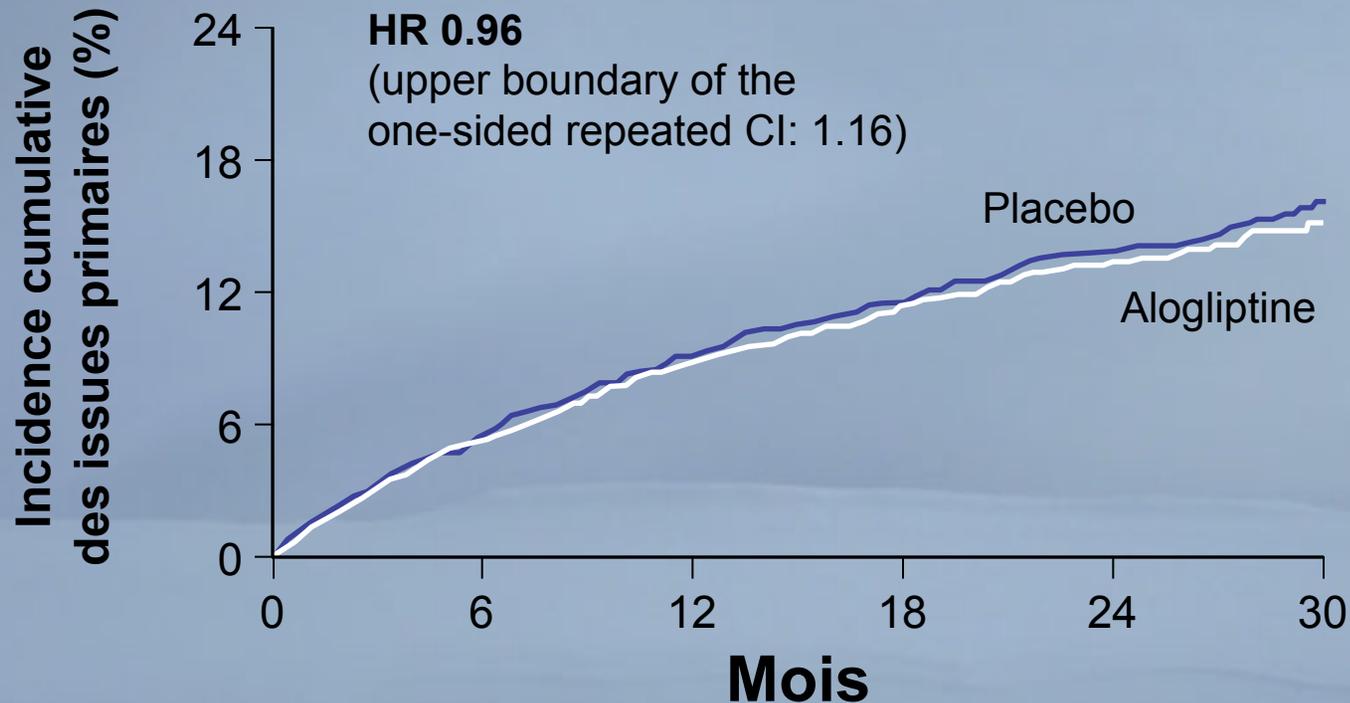


Causes recensées de décès cardiovasculaire

Type	Saxagliptine (N = 8 280)	Placebo (N = 8 212)	n (%)*	n (%)*	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p
Décès CV	269 (3,2)	260 (2,9)			1,03 (0,87-1,22)	0,72
Insuffisance cardiaque	44 (0,5)	40 (0,5)				
IM aigu	23 (0,3)	19 (0,2)				
AVC	22 (0,3)	35 (0,4)				
Mort cardiaque subite	131 (1,6)	109 (1,3)				
Autre	14 (0,2)	15 (0,2)				
Mort CV présumée	35 (0,4)	42 (0,4)				



EXAMINE: Issue primaire*



EXAMINE: n = 5,380 patients (âge médian 61 ans) avec diabète de type 2 (durée médiane 7.1 à 7.3 ans) et SCA dans les 15-90 jours de la randomisation. Durée médiane du suivi: 18 mois.

*Issues primaires sont décès CV, IM non-fatal ou ACV ischémique non fatal.
White WB, et al. N Engl J Med 2013.

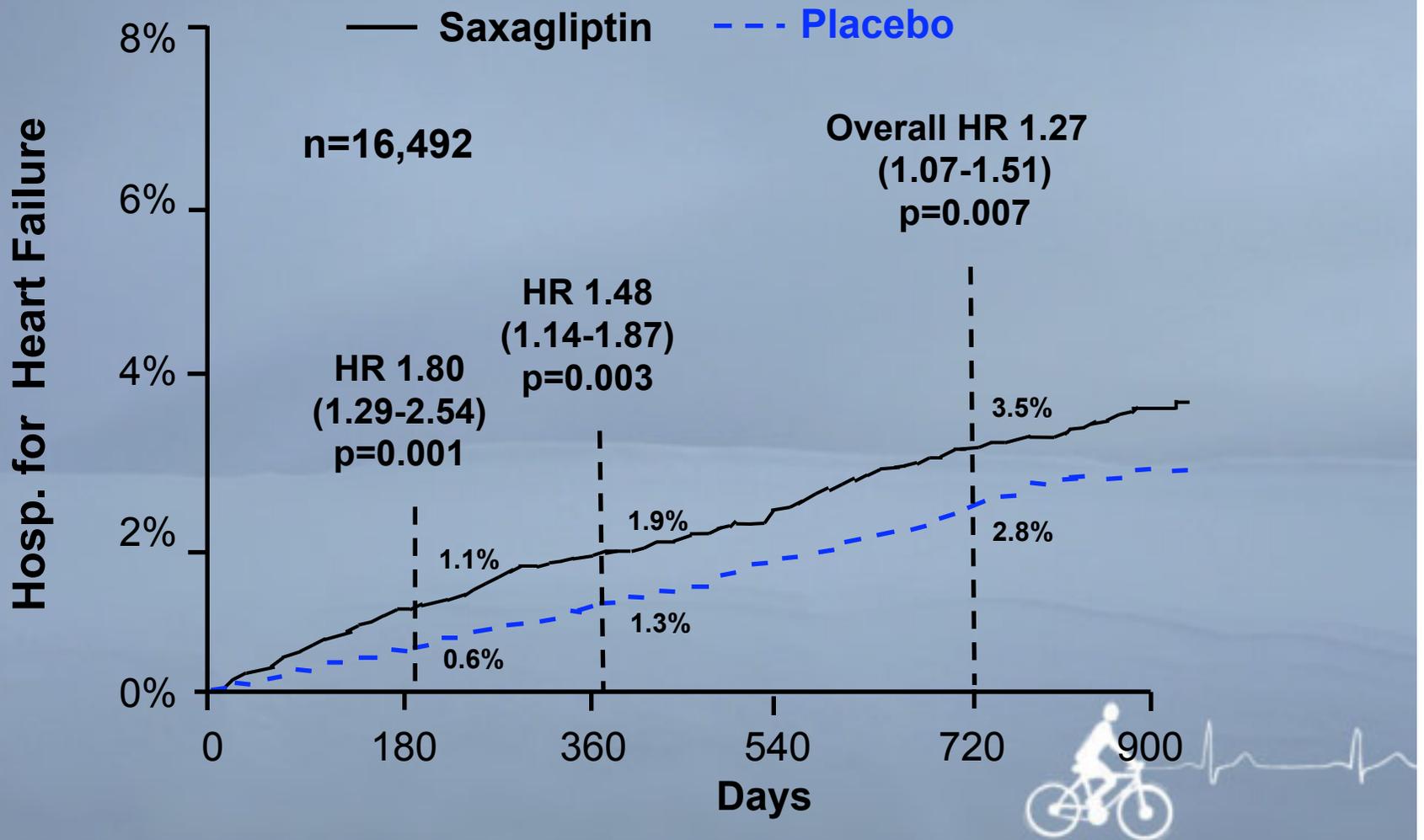
EXAMINE: Autres issues

Issues cliniques		Alogliptine (n = 2,679)	Placebo (n = 2,701)	HR (95% CI)	Valeur p (supériorité)
Composants des issues primaires	Décès CV	3.3	4.1	0.79 (0.6-1.04)	0.10
	IM nonfatal	6.9	6.5	1.08 (0.88-1.33)	0.47
	ACV nonfatal	1.1	1.2	0.91 (0.55-1.50)	0.71
Issue primaire secondaire*		13.4	12.7	0.95 (\leq 1.14) [†]	0.26
Décès toute cause		6.5	5.7	0.88 (0.71–1.09)	0.23

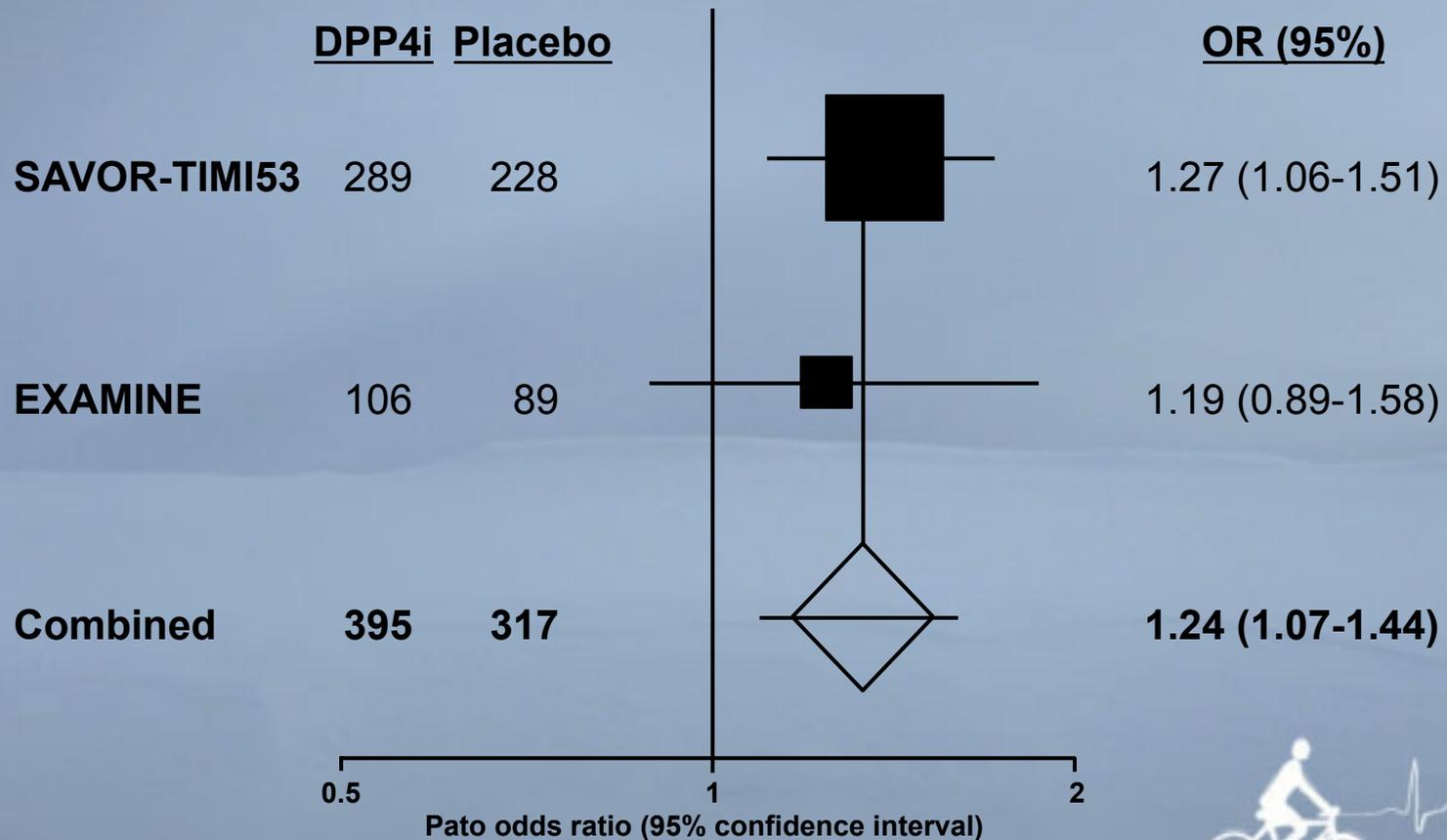
*Secondary endpoint: composite of death from cardiovascular causes, non-fatal MI, non-fatal stroke, or urgent revascularization due to unstable angina within 24 hours after hospital admission. † Upper boundary of the one-sided repeated CI, at an alpha level of 0.01.

White WB, et al. N Engl J Med 2013

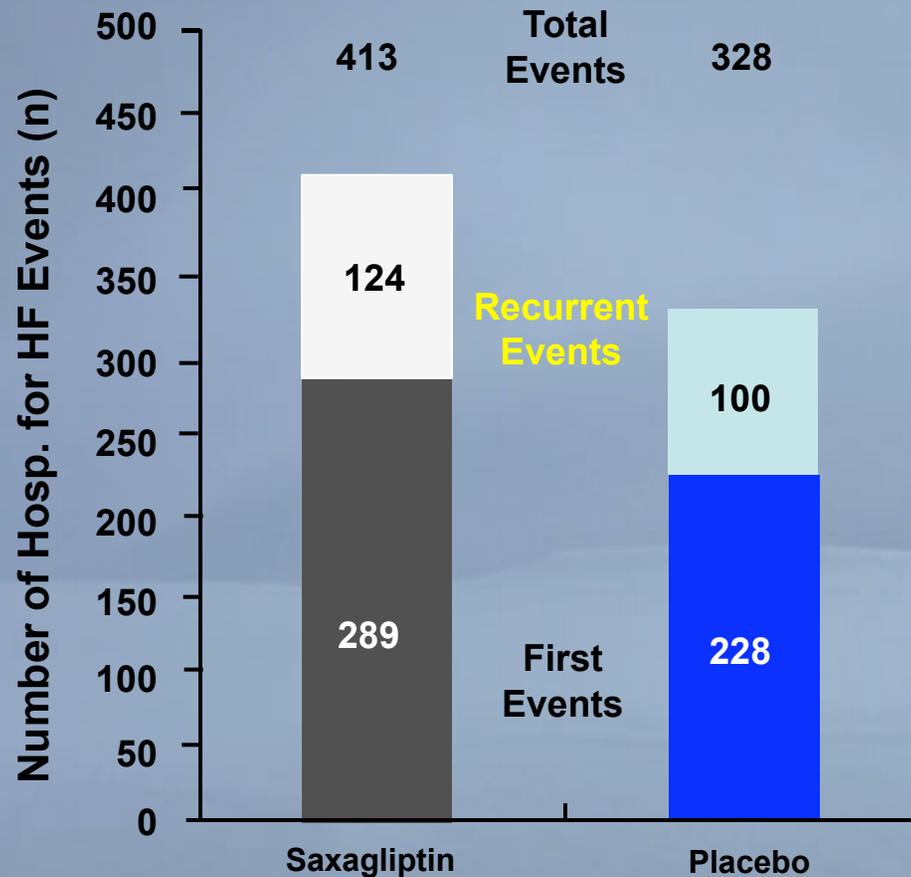
Risk of Hospitalization for Heart Failure over Time



Meta-analysis of Hosp. for Heart Failure in the SAVOR-TIMI53 and EXAMINE Trials



Recurrent Events



Cumulative multiple event analysis

- Poisson model
RR 1.26, p<0.001

Recurrent events analysis

- Anderson-Gill Model
HR 1.26, p=0.035
- Prentice, Williams and Peterson total time model
HR 1.15, p=0.0708

Risk of Heart Failure According to Baseline NT-proBNP

■ Saxagliptin ■ Placebo



Objectifs

- 1. Décrire les mécanismes et les manifestations des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2,
- 2. Analyser l'impact des antihyperglycémiantes courants et/ou des schémas posologiques sur le risque cardiovasculaire, et les mécanismes théoriques de l'impact des agents incrétines dans ce domaine,
- 3. Débattre des implications cliniques potentielles des essais en cours et à venir portant sur la réduction du risque cardiovasculaire dans la population diabétique de type 2.



Essais de paramètres CV en cours : inhibiteurs de la DPP-4

Essai	Agents	Nbre	Population	Paramètre primaire	Fin
CAROLINA	Linagliptine/ Glimépiride	6 000	MCV ou ≥ 2 facteurs de risque	Non-infériorité : délai avant tout premier événement du paramètre d'ECIM mixte	Sept. 2018
EXAMINE	Alogliptine/ Placebo	5 400	SCA 15-90 jours avant	Non-infériorité : délai avant un premier EMIC	Déc. 2014
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptine/ Placebo	16 500	MCV ou ≥ 2 facteurs de risque	Efficacité supérieure , innocuité non inférieure : décès CV groupés, IM non mortel, AVC non mortel	Juillet 2013
TECOS	Sitagliptine/ Placebo	14 000	MCV confirmée	Non-infériorité : délai avant un premier signe du paramètre CV mixte	Déc. 2014

CV = cardiovasculaires

1. Golden SH. Am J Cardiol 2011; 108(Suppl): 59B-67B,
2- Fonseca V. Am J Cardiol 2011; 108(Suppl): 52B-58B., 3- www.clinicaltrials.gov



Essais de paramètres CV en cours : agonistes du GLP-1

Essai	Agents	Nbre	Population	Paramètre primaire	Fin
ELIXA	Lixisénatide/ Placebo	6 000	SCA menant à l'hospitalisation ≤ 180 jours avant	Non-infériorité : décès CV, IM non mortel, AVC non mortel, hospitalisation pour AI	Oct. 2013
EXSCEL	Exénatide LAR/ Placebo	9 500	DT2, HbA _{1C} de 7,0-10,0 %	Non-infériorité : Délai avant tout signe du paramètre CV primaire mixte	Mars 2017
LEADER	Liraglutide/ Placebo	8 754	MCV, MAP, MRC, ICC ou FR si âge > 60 ans	Supériorité : Délai avant tout décès CV, IM non mortel, AVC non mortel	Jan. 2016
REWIND	Dulaglutide/ Placebo	9 622	MCV ou ≥ 2 FR si âge > 60 ans	Supériorité : Délai avant tout signe du paramètre mixte de décès CV, IM non mortel, AVC non mortel	Avril 2019

CV = cardiovasculaires

1. Golden SH. Am J Cardiol 2011; 108(Suppl): 59B-67B,
2- Fonseca V. Am J Cardiol 2011; 108(Suppl): 52B-58B., 3- www.clinicaltrials.gov

- **DO PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH OR WITHOUT ANGINA HAVE A SIMILAR PROGNOSIS?**

- *A sub-study of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D)*

- Gilles R. Dagenais, Jiang Lu, David P. Faxon, Maria M. Brooks, James Slater, Robert L. Frye, and the BARI 2D Research Group



Classification des patients

Symptômes à l'entrée

- Angine à l'effort
- Équivalents angineux
 - (plus souvent dyspnée d'effort)
- Asymptomatique



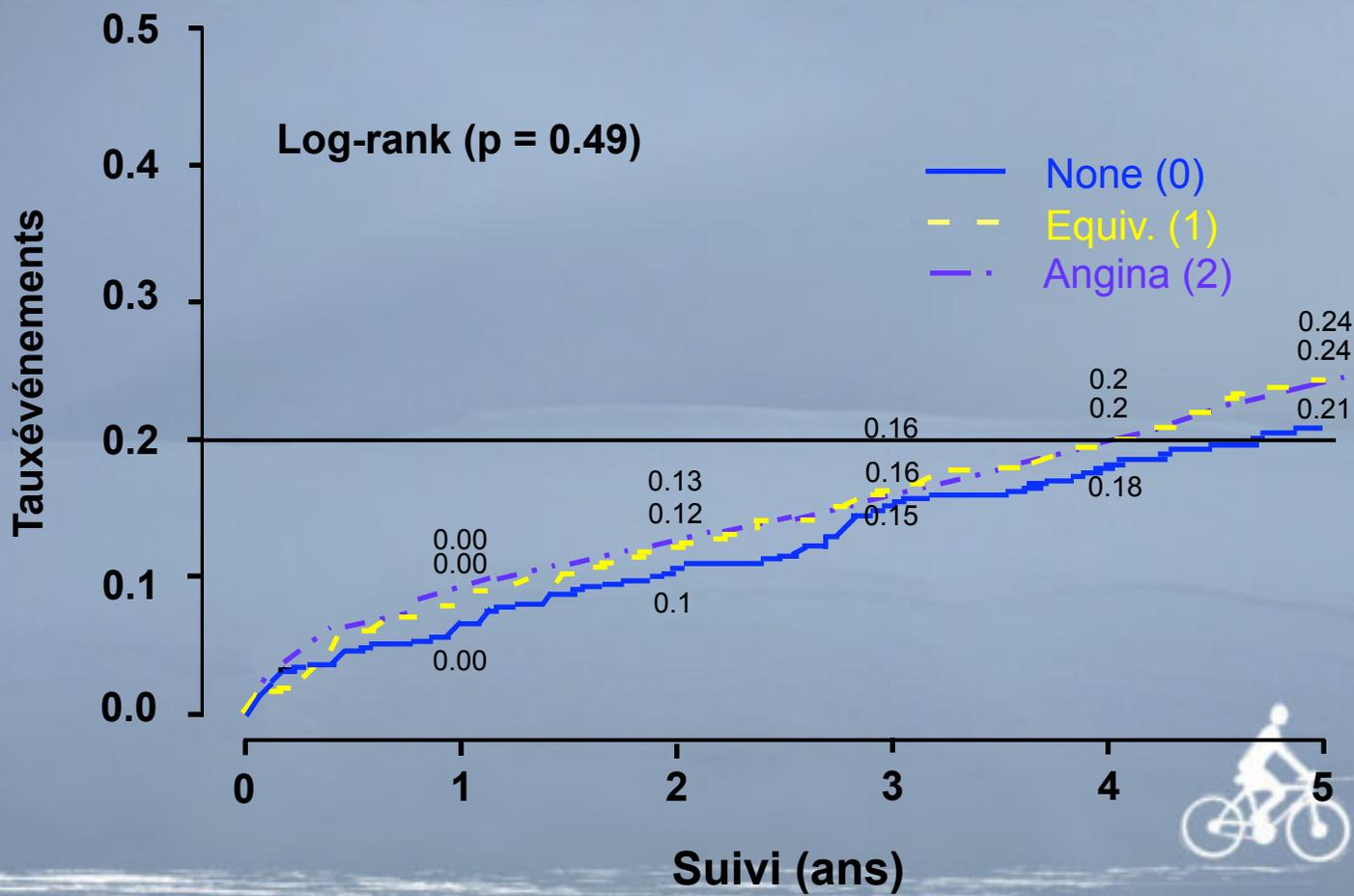
Caractéristique par classe d'angine

	Sans (N=424)	Équivalents (N=506)	Angine (N=1434)	p-value
Age (ans)	63.4±8.7	63.5±8.9	61.7±8.9	<.0001
Homme (%)	78.8	71.3	67.5	<.0001
Histoire de HTA (%)	74.8	84.8	84.1	<.0001
IMC (kg/m ²)	30.7±5.3	32.7±6.2	31.7±6.0	<.0001
Tabagisme actif (%)	11.1	13.1	12.7	0.7
Durée du diabète (ans)	9.9±8.4	11.2±8.9	10.3±8.6	0.08
LDL-C (mg/dl)	95	98	96	0.5
HDL-C (mg/dl)	39	38	38	0.7
Michigan neuropathie score	2.4±1.6	2.5±1.7	2.4±1.7	0.4
TAS (mm Hg)	131±19	132±20	131±20	0.08
TAS (mm Hg)	75±11	74±12	75±11	0.2



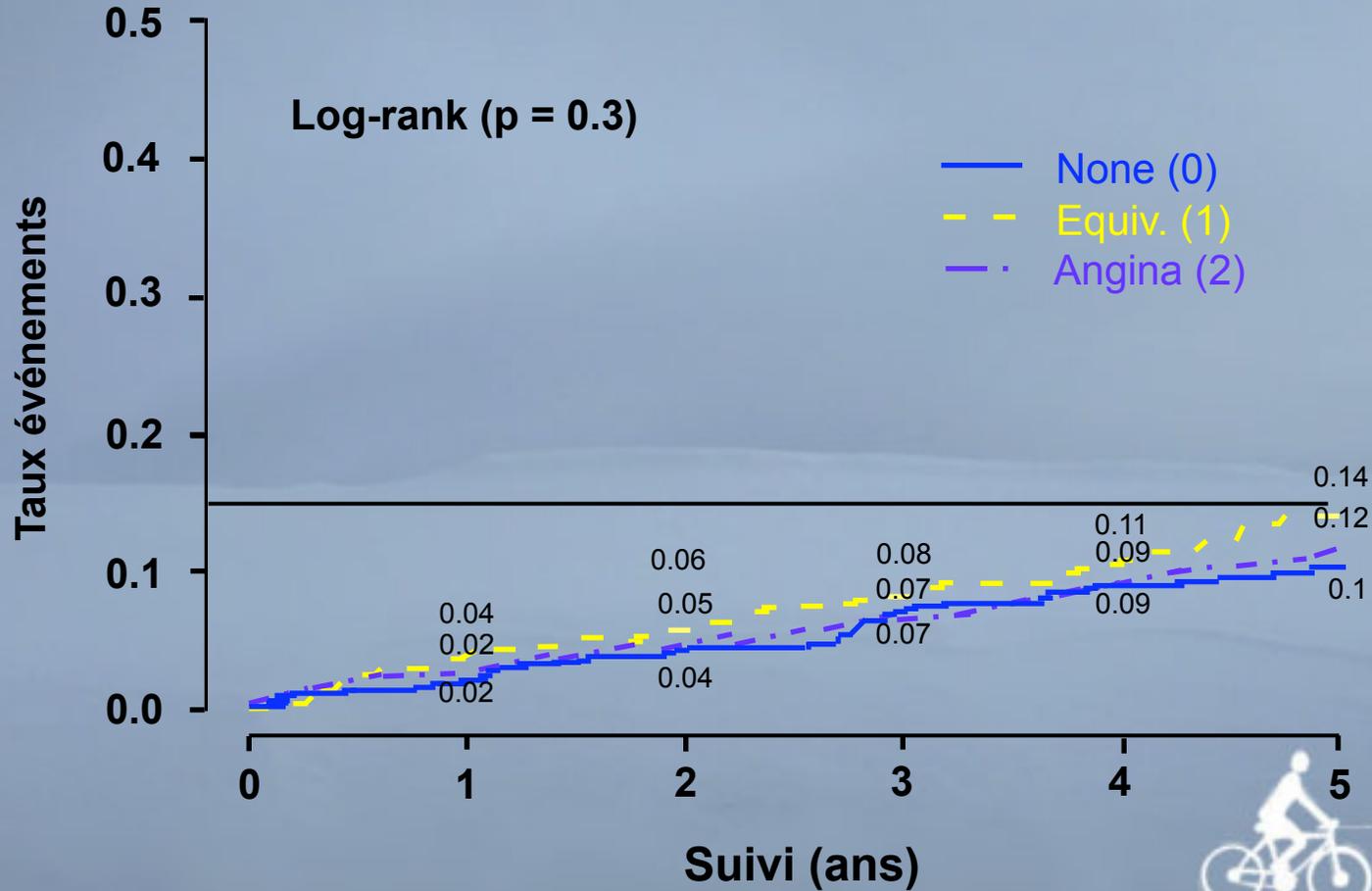
Décès/Infarctus/AVC

424	384	364	330	270	159	0
506	451	426	395	323	187	1
1434	1257	1192	1080	865	476	2



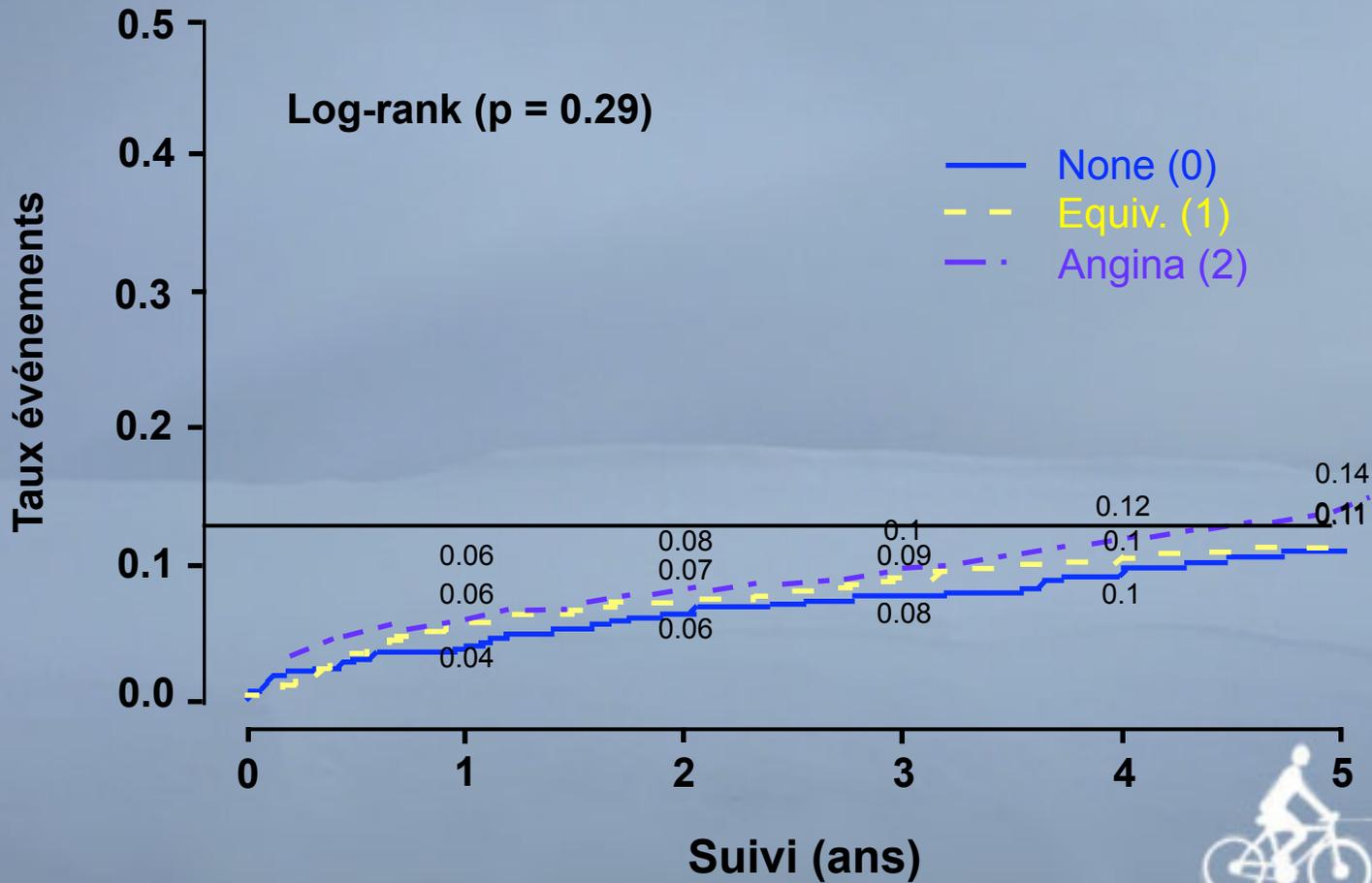
Décès

424	415	405	394	351	235	0
506	487	475	464	409	265	1
1434	1390	1363	1080	1136	692	2



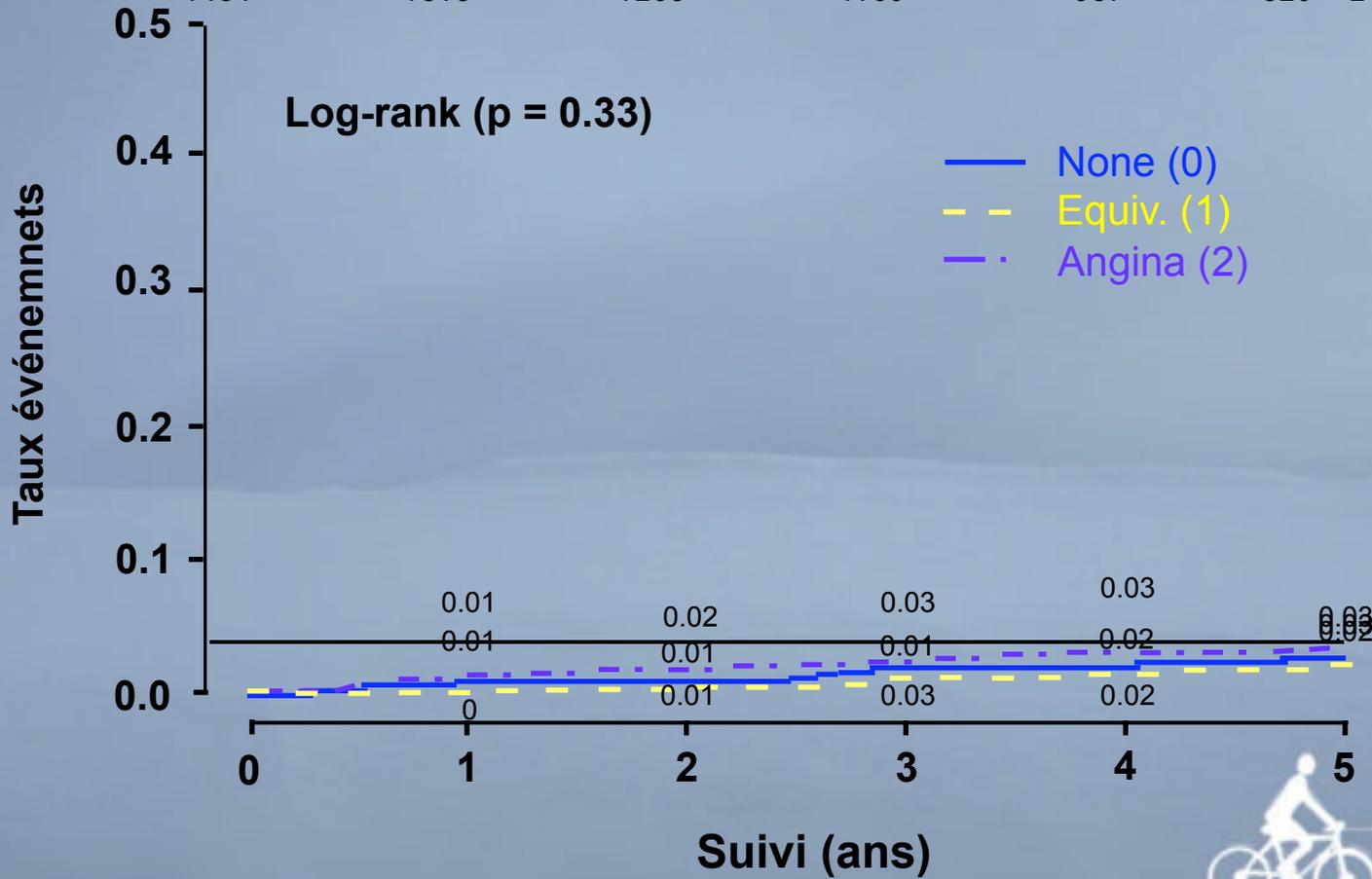
Infarctus non-fatal

424	385	364	335	274	163	0
506	450	427	398	325	187	1
1434	1262	1200	1089	868	475	2



AVC non-fatal

424	397	383	351	288	174	0
506	469	452	425	351	202	1
1434	1313	1265	1160	937	520	2



Conclusion

- Le diabète est une maladie hétérogène
- ↑ état pro-thrombotique
- ↑ état pro-inflammatoire
- Le diabète n'est pas un équivalent coronarien
- Aucune médication modulant le glucose n'a démontré définitivement une diminution du risque de MCV chez des patients diabétiques



-
-
-
- **Merci beaucoup de votre attention**
-

Questions/commentaires

