SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le bénéfice rénal des nouveaux hypoglycémiants est-il leur principal avantage ?

Michel Vallée MD, PhD, FRCPC
Néphrologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Professeur Agrégé , Faculté de Médecine
Université de Montréal
Président de la SSVQ
Membre du PECH

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Divulgation de conflits d'intérêt potentiels

Type d'affiliation	Nom de la compagnie	Période(s)
Consultant, conférencier, recherche	Servier, Valencia	2015-2017
Consultant, conférencier	Takada, Valeant, Sanofi, Shire, Merck, Amgen, Janssen, Leo	2015-2017
Consultant	Otsuka, Sigvaris	2015-2017
Conférencier	BI, Lilly, Pfiser, Astra, BMS, Bayer	2015-2017

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Objectifs

1) Connaître les effets rénaux et le potentiel de protection rénale des nouveaux hypoglycémiants.

2) Déterminer les ajustements nécessaires des hypoglycémiants en insuffisance rénale chronique.

3) Discuter de la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les diabétiques.

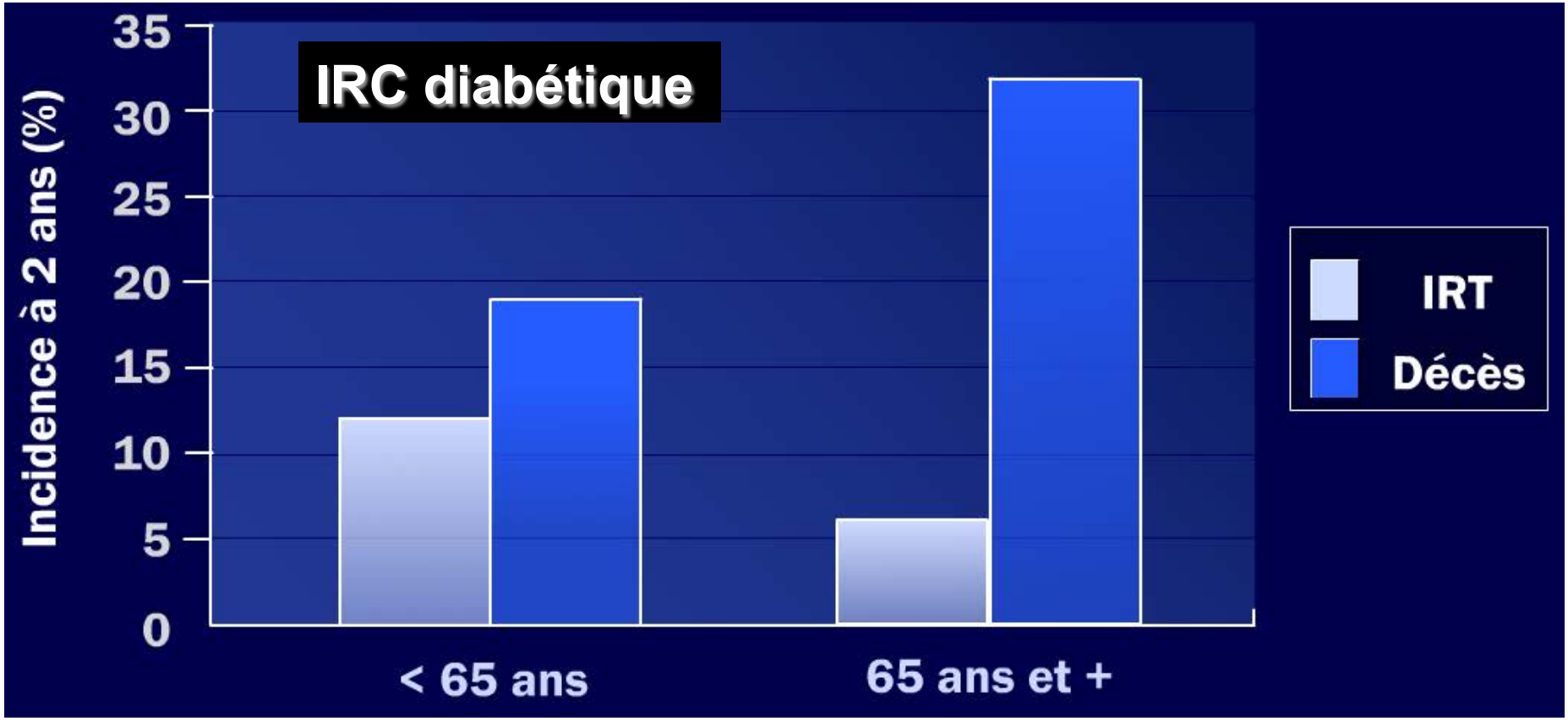
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Introduction

- Le but de traiter le diabète est de :
  - Prévenir les effets métaboliques immédiats de l'hyperglycémie
  - Prévenir les atteintes microvasculaires (comme la néphropathie diabétique) et macrovasculaires

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2016) **26**, 759–766

Incidence de l'IRCT et du décès chez les patients atteints d'IRC et de DM



U.S. Renal Data System, *USRDS* 2002 Annual Data Report. 2002;22-23.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le principal risque des patients avec NDB n'est pas la dialyse mais la mortalité par MCV!!

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

La néphropathie diabétique (NDB) est un problème de santé publique majeur

- 35% des DB2 vont développer une NDB
- 30-50% des nouveaux cas de dialyse = NDB
- NDB: progression vers insuffisance rénale terminale: 4-17% à 20 ans
- Grandement diminuée par un traitement intensif
- Nouveaux traitements du DB réduisant la NDB sont bienvenus

WG Couser *et al Kidney International* 2011; 1-13.

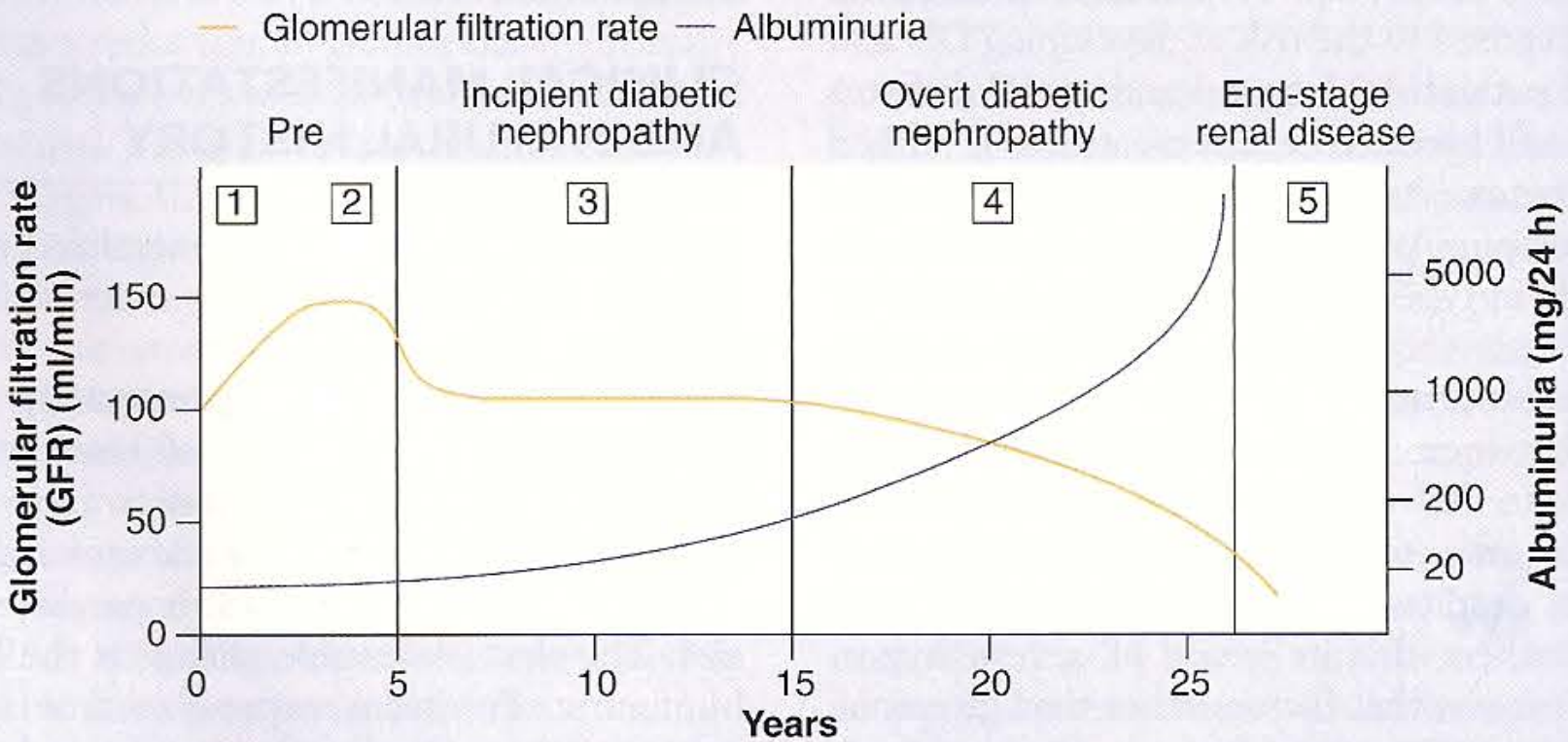
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Les 5 stades de la NDB*

1) Hyperfiltration
2) Modifications histologiques
3) Microalbuminurie (MAU)
4) Protéinurie
5) Insuffisance rénale

NDB= Néphropathie Diabétique

Évolution de la Néphropathie Diabétique



Stage	Pre	Incipient	Overt
Functional	GFR ↑ (25%–50%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
Structural	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, glomerular basement membrane thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel-Wilson lesions) Tubulointerstitial fibrosis

Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

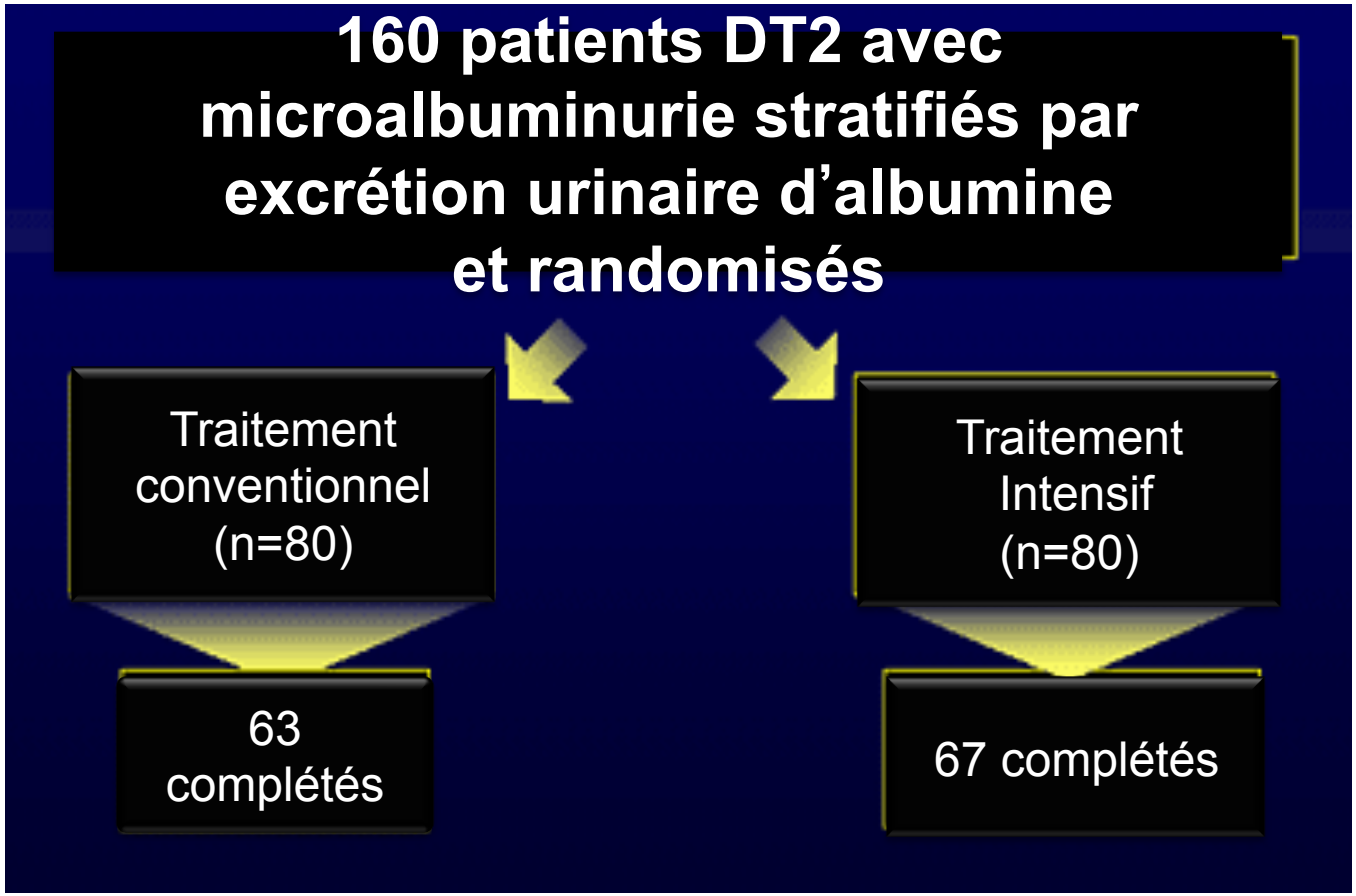
Prévention et traitement de la NDB*: l'approche multirisque

1. Contrôle de la glycémie
2. Traitement de l'hypertension
3. Utilisation des IECA et ARA
4. Modification des habitudes de vie
5. Traitement de la dyslipidémie

*NDB= Néphropathie Diabétique

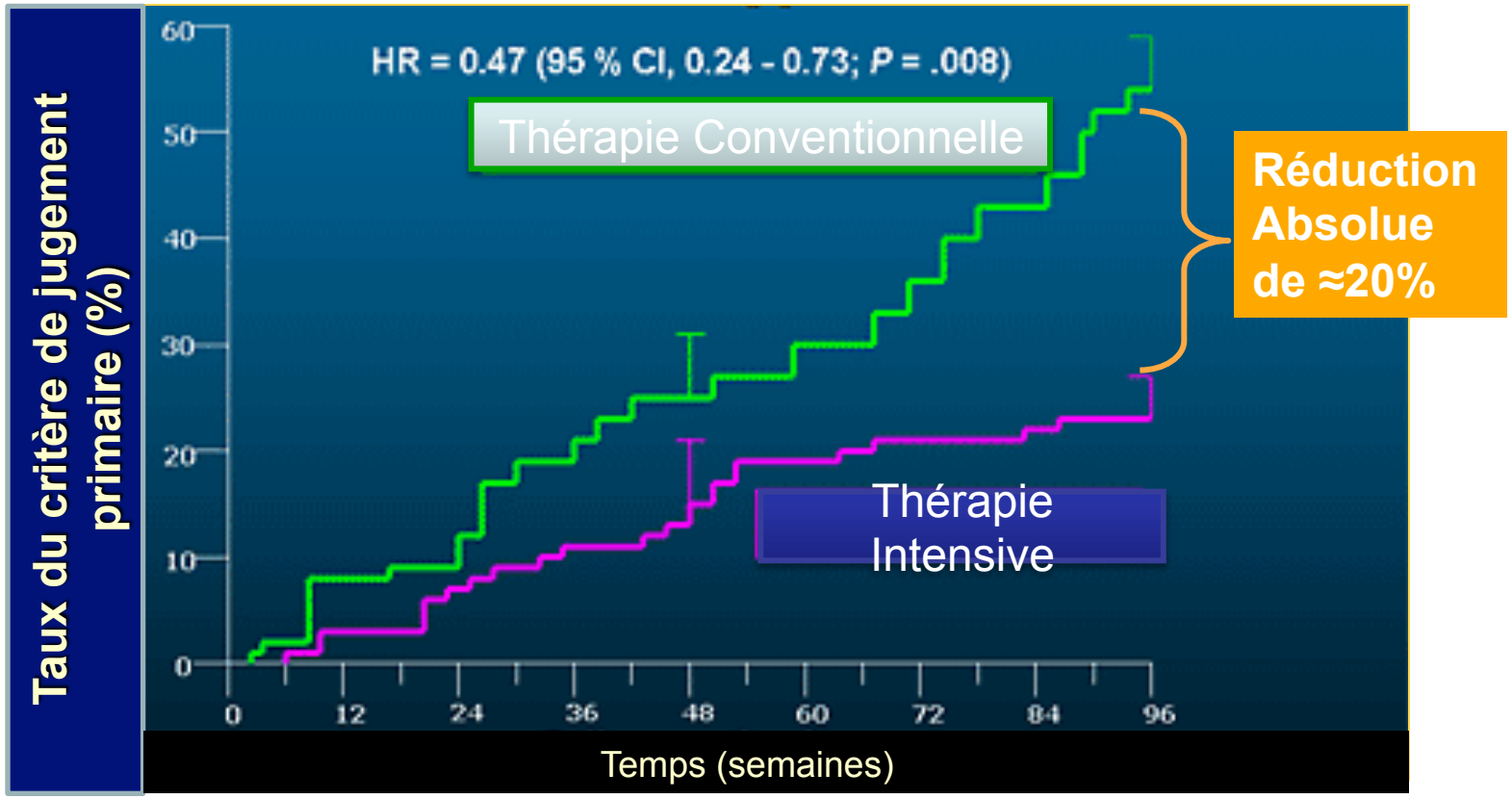
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

STENO2: intervention multirisque



Gaede P, *et al* *New Engl J Med* 2003 Jan 30;348(5):383-93

STENO2: intervention multirisque

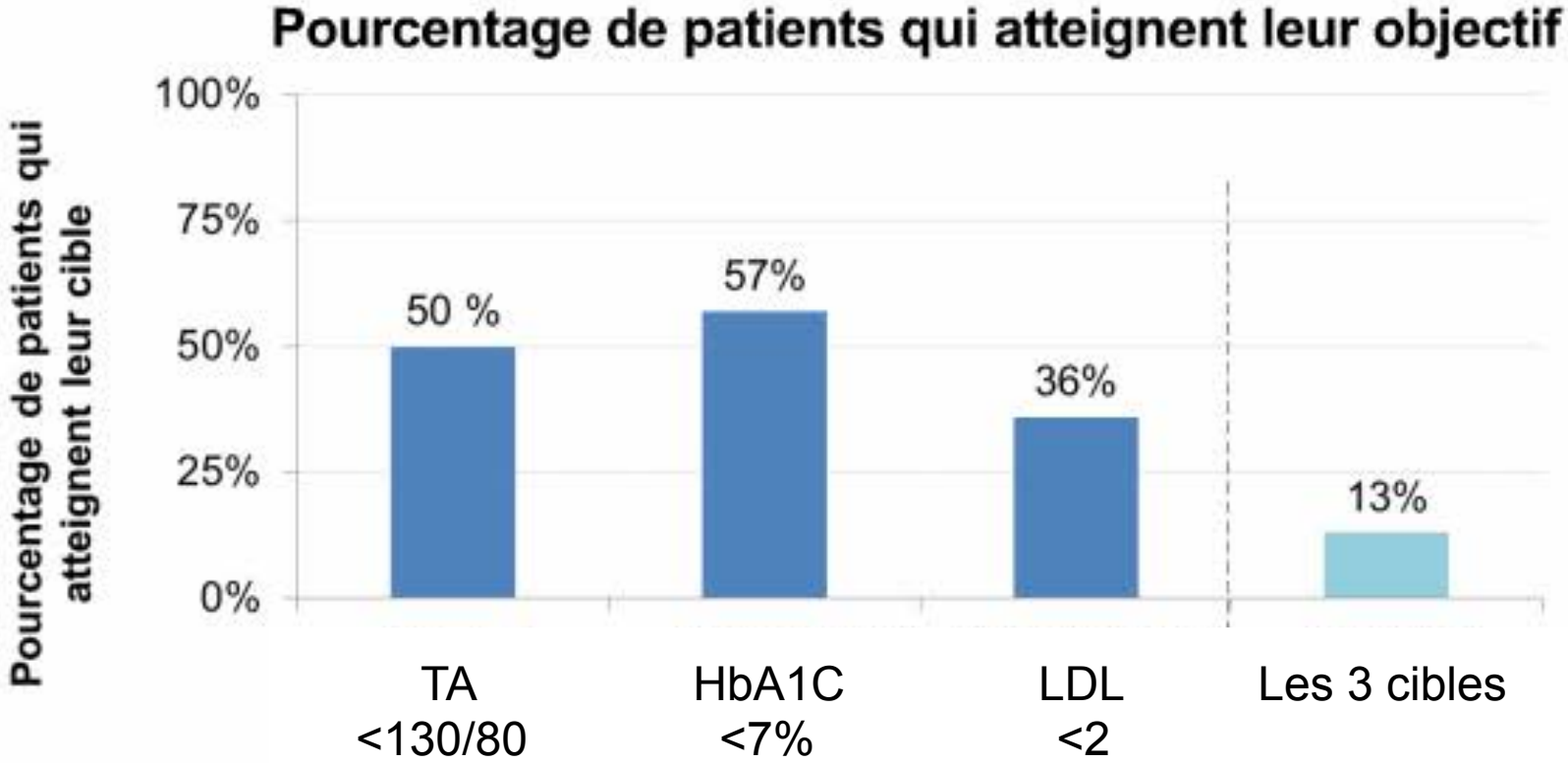


Gaede P, *et al* *New Engl J Med* 2003 Jan 30;348(5):383-93

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Où nous situons-nous au Canada?

L'enquête *Diabetes Mellitus Status in Canada* (qui fait le point sur le diabète sucré au Canada) révèle des lacunes thérapeutiques persistantes



Leiter LA et coll., *Can J Diabetes* 2013;37(2):82-89.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Prévention et traitement de la NDB*: l'approche multirisque

1. Contrôle de la glycémie
2. Traitement de l'hypertension
3. Utilisation des IECA et ARA
4. Modification des habitudes de vie
5. Traitement de la dyslipidémie

*NDB= Néphropathie Diabétique

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

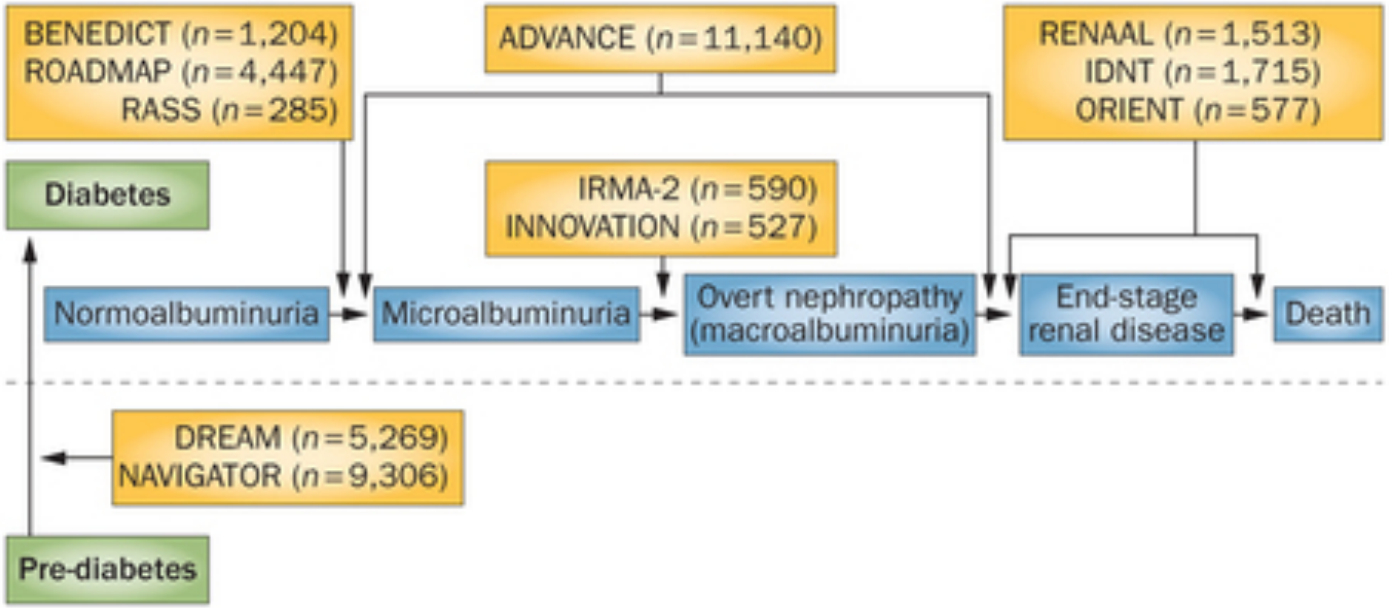
Importance de la Tension Artérielle chez le patient Diabète Type 2 (DT2)

- une réduction soutenue de la tension artérielle (TA) semble être la plus importante intervention pour prévenir la néphropathie progressive et les MCV chez les DT1 et T2 DM

- dans l'étude UKPDS, une réduction de BP 154 à 144 a été associée à une réduction de 30% de la microalbuminurie.

Van Buren PN, *et al. Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(1) 28-41. Adler AI, *et al. Kidney Int* 2003;63(1):225-32

Essais cliniques évaluant les effets des agents SRAA au cours de différents stades de la néphropathie diabétique



Roscioni SS, *et al. Nature Reviews Nephrology* 2014; 10: 77-87

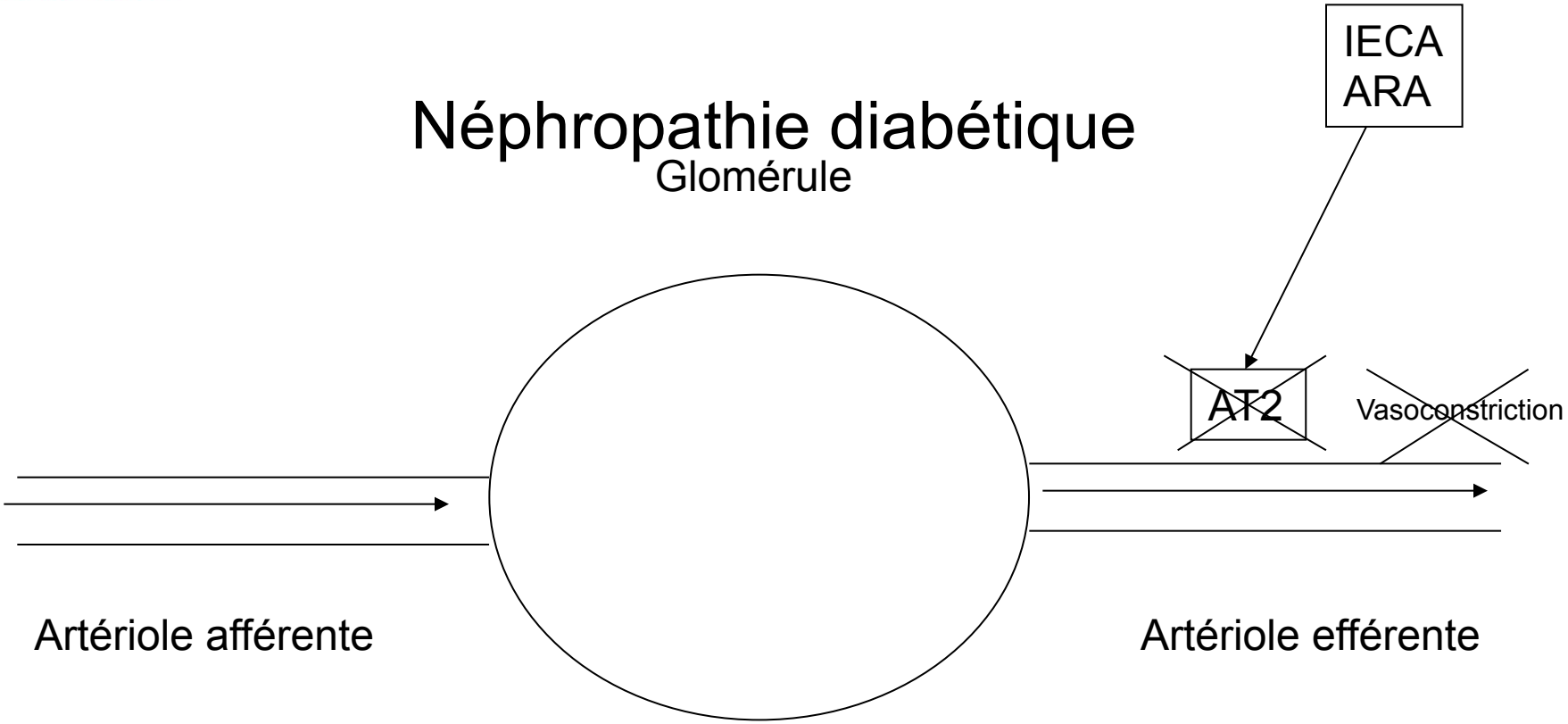
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Question

§ Lorsqu'on débute un IECA ou un ARA chez un diabétique, comment être certain de renverser l'hyperfiltration associée à tous les stades de la néphropathie diabétique?

Néphropathie diabétique

Glomérule



~~Hypertension~~
~~Intra-glomérulaire~~
~~Hyperfiltration~~

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Contrôle de la TA avec IECA et ARA

- Accepter (VISER??) 15-25% d'augmentation de créatinine.
- La seule preuve que l'on peut observer que l'on a vraiment renversé l'hyperfiltration est l'augmentation de la créat. (surtout par vasodilatation de l'artériole efférente)
- Si augmentation de > 30% de la créat. : suspecter une sténose des artères rénales ou HTA surtraitée et relâcher l'intensité du traitement

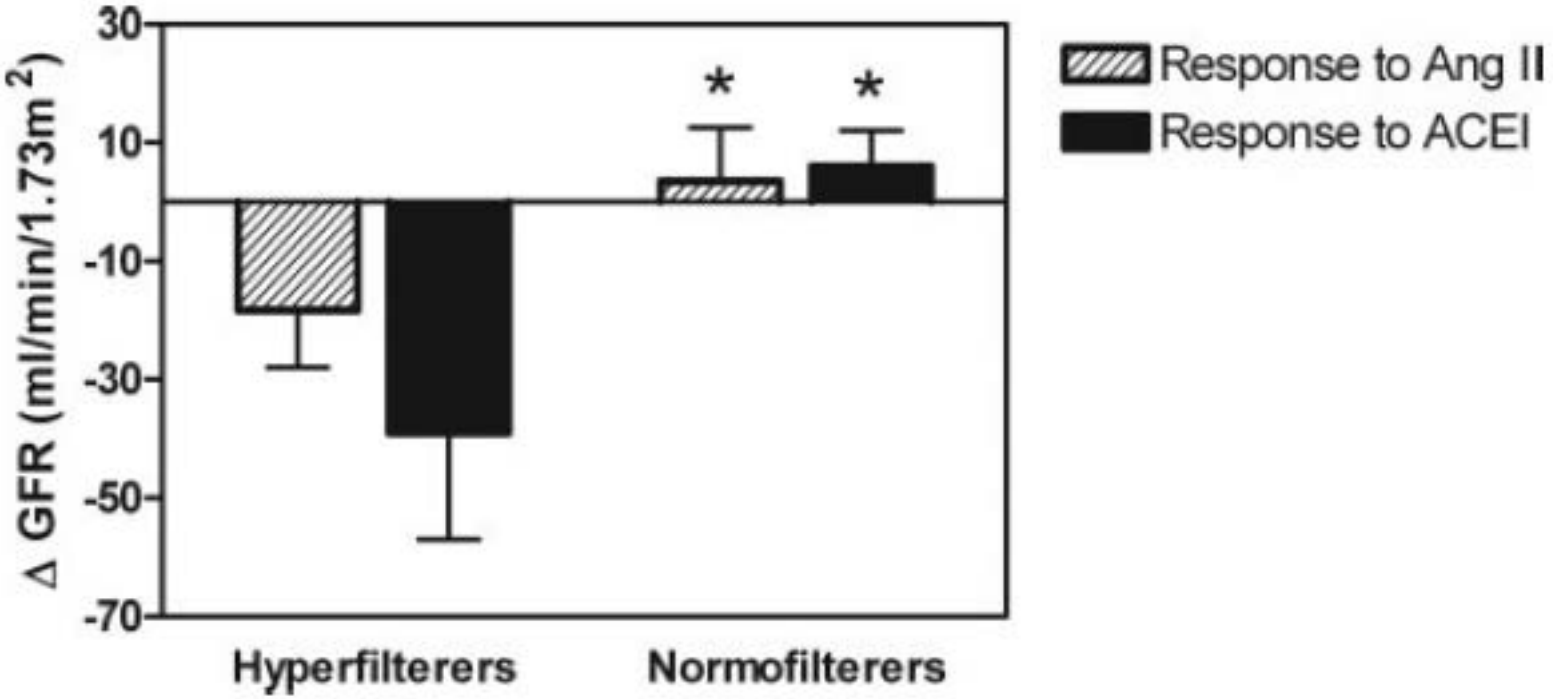


Figure 1. Change in GFR in response to renin angiotensin II (AngII) system modulation. *$P < 0.05$ for normofiltration *versus* hyperfiltration group. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibition.

J Am Soc Nephrol 17: 1703–1709, 2006.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

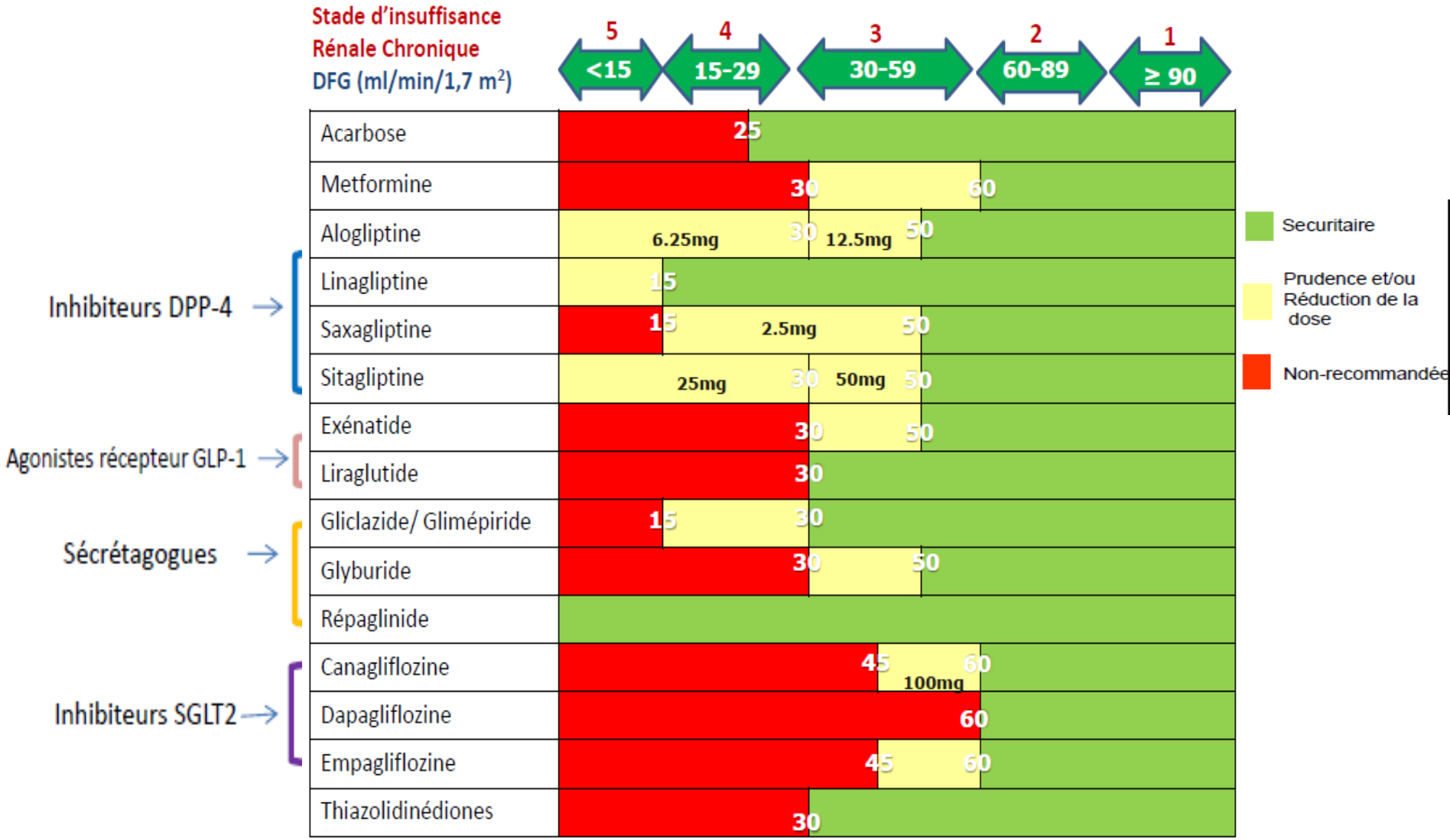
Prévention et traitement de la NDB*: l'approche multirisque

1. Contrôle de la glycémie
2. Traitement de l'hypertension
3. Utilisation des IECA et ARA
4. Modification des habitudes de vie
5. Traitement de la dyslipidémie

*NDB= Néphropathie Diabétique

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Tableau Pharmacologique selon la fonction rénale



Monographie de Produits respectives en date du 30 septembre 2015

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le bénéfice rénal des nouveaux hypoglycémiants

iDPP4

AR-GLP1

iSGLT2

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le bénéfice rénal des nouveaux hypoglycémiants

iDPP4

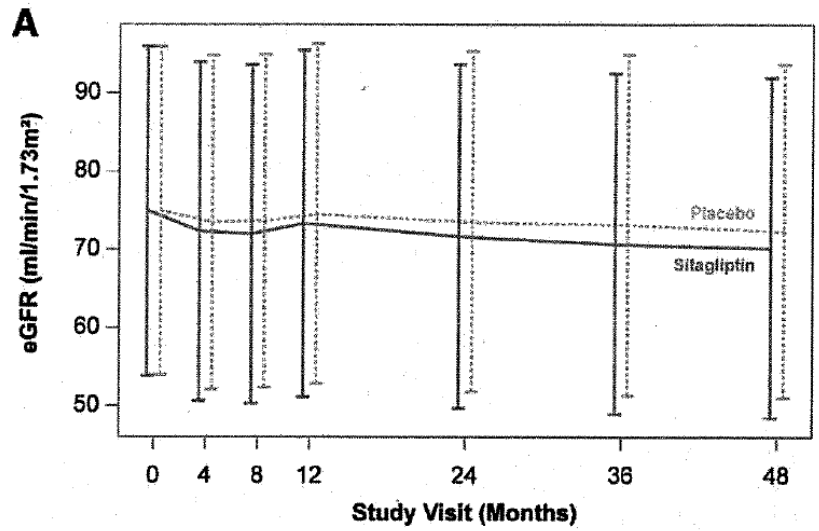
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials

M.B. Rehman [a,*], B.V. Tudrej [b], J. Soustre [b], M. Buisson [c], P. Archambault [b], D. Pouchain [d], H. Vaillant-Roussel [e,h], F. Gueyffier [f], J.-L. Faillie [c], M.-C. Perault-Pochat [g], C. Cornu [c], R. Boussageon [b]

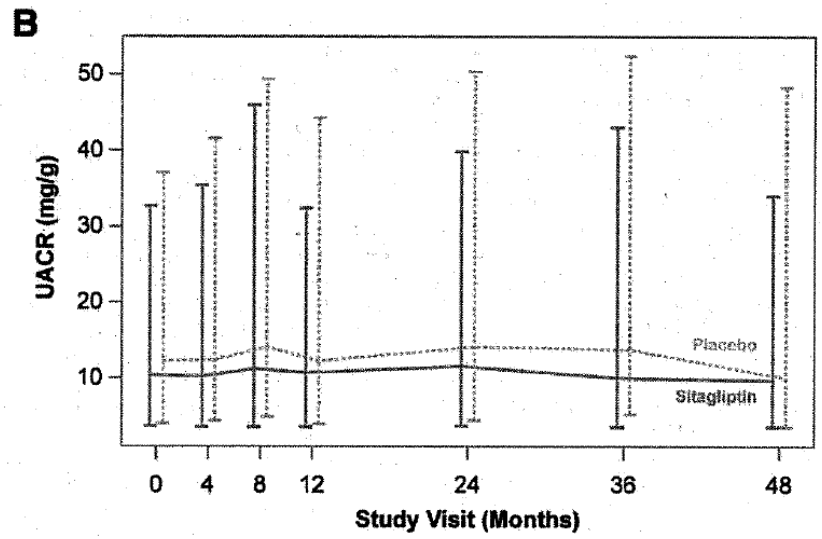
Results. – A total of 36 double-blind RCTs were included, allowing analyses of 54,664 patients. There were no significant differences in all-cause mortality (RR = 1.03, 95% confidence interval [CI] = 0.95–1.12), cardiovascular mortality (RR = 1.02, 95% CI = 0.92–1.12), myocardial infarction (RR = 0.98, 95% CI = 0.89–1.08), strokes (RR = 1.02, 95% CI = 0.88–1.17), renal failure (RR = 1.06, 95% CI = 0.88–1.27), severe hypoglycaemia (RR = 1.14, 95% CI = 0.95–1.36) and pancreatic cancer (RR = 0.54, 95% CI = 0.28–1.04) with the use of DPP-4Is. However, DDP-4Is were associated with an increased risk of heart failure (RR = 1.13, 95% CI = 1.01–1.26) and of acute pancreatitis (RR = 1.57, 95% CI = 1.03–2.39).

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec



Number of Patients:

Sitagliptin	6,809	4,135	3,809	5,263	5,553	3,291	1,360
Placebo	6,795	4,169	3,772	5,197	5,482	3,165	1,335



Number of Patients:

Sitagliptin	1,949	687	664	1,171	1,054	562	276
Placebo	1,883	730	640	1,129	1,006	580	273

Sous étude de TECOS: sitagliptin vs placebo

Diabetes Care 2016;39:2304–2310

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

iDPP4

- Pas de protection rénale particulière
- Sécuritaire au niveau rénal

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le bénéfice rénal des nouveaux hypoglycémiants

AR-GLP1

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Étude ELIXA

Median [Interquartile Range] of urine albumin creatinine ratio (mg/g).

	Placebo N = 2830	**Lixisenatide N = 2803**
Baseline*	10.4 [5.9, 32.6]	10.0 [6.0, 28.0]
Month 6	11.5 [6.1, 39.3]	10.2 [6.0, 30.3] †
Month 18	12.5 [6.4, 48.2]	11.1 [6.1, 36.4] †
Month 24**	13.4 [6.4, 53.2]	11.9 [6.2, 42.2] †
% Change: Baseline to Month 24 †† (95% CI)	+34% (28%, 40%)	+24% (19%, 30%)†
% Change: Baseline to Month 24 ††† (95% CI)	+32% (26%, 38%)	+26% (20%, 31%)

*among patients with baseline and at least one follow-up value

** Last post-baseline observation carried forward

† p<0.01 for between-group comparison

†† pre-specified model, adjusting for baseline, treatment, region, baseline use ACEi and ARB

††† post-hoc adjustment for both baseline and 3-month HbA1c levels; p=0.07

HBA1C -0.3 , poids -0.7 Kg, TAs -0.8, P <0.001 en faveur de lixisenatide

N Engl J Med 2015;373:2247-57.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Étude LEADER

Table 1. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Liraglutide (N=4668)	Incidence Rate	Placebo (N=4672)	Incidence Rate	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	*no. of events/ 100 patient-yr*	*no. of patients (%)*	*no. of events/ 100 patient-yr*		
Primary composite outcome†	608 (13.0)	3.4	694 (14.9)	3.9	0.87 (0.78–0.97)	0.01
Expanded composite outcome‡	948 (20.3)	5.3	1062 (22.7)	6.0	0.88 (0.81–0.96)	0.005
Death from any cause	381 (8.2)	2.1	447 (9.6)	2.5	0.85 (0.74–0.97)	0.02
Death from cardiovascular causes	219 (4.7)	1.2	278 (6.0)	1.6	0.78 (0.66–0.93)	0.007
Death from noncardiovascular causes	162 (3.5)	0.9	169 (3.6)	1.0	0.95 (0.77–1.18)	0.66
Myocardial infarction§	292 (6.3)	1.6	339 (7.3)	1.9	0.86 (0.73–1.00)	0.046
Fatal§	17 (0.4)	0.1	28 (0.6)	0.2	0.60 (0.33–1.10)	0.10
Nonfatal	281 (6.0)	1.6	317 (6.8)	1.8	0.88 (0.75–1.03)	0.11
Silent§	62 (1.3)	0.3	76 (1.6)	0.4	0.86 (0.61–1.20)	0.37
Stroke§	173 (3.7)	1.0	199 (4.3)	1.1	0.86 (0.71–1.06)	0.16
Fatal§	16 (0.3)	0.1	25 (0.5)	0.1	0.64 (0.34–1.19)	0.16
Nonfatal	159 (3.4)	0.9	177 (3.8)	1.0	0.89 (0.72–1.11)	0.30
Transient ischemic attack§	48 (1.0)	0.3	60 (1.3)	0.3	0.79 (0.54–1.16)	0.23
Coronary revascularization	405 (8.7)	2.3	441 (9.4)	2.5	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Hospitalization for unstable angina pectoris	122 (2.6)	0.7	124 (2.7)	0.7	0.98 (0.76–1.26)	0.87
Hospitalization for heart failure	218 (4.7)	1.2	248 (5.3)	1.4	0.87 (0.73–1.05)	0.14
Microvascular event	355 (7.6)	2.0	416 (8.9)	2.3	0.84 (0.73–0.97)	0.02
Retinopathy	106 (2.3)	0.6	92 (2.0)	0.5	1.15 (0.87–1.52)	0.33
Nephropathy	268 (5.7)	1.5	337 (7.2)	1.9	0.78 (0.67–0.92)	0.003

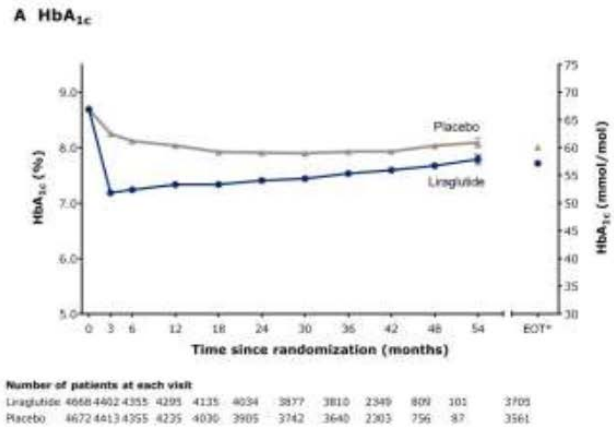
Apparition de protéinurie, doublement de la créatinine, début de dialyse, mort rénale

N Engl J Med 2016;375:311-22.

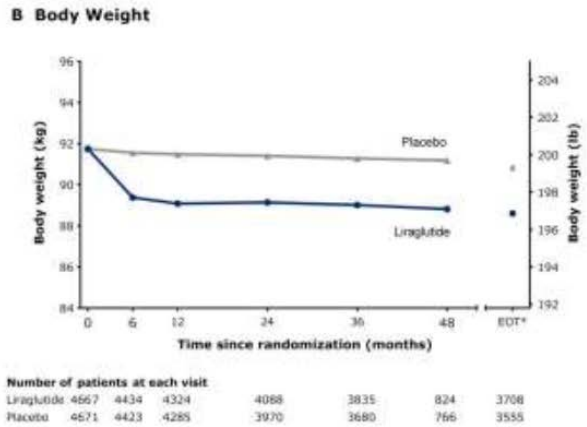
Étude LEADER

Figure S5. Estimated mean values from randomization to end of trial for: (A) glycated hemoglobin, (B) body weight, (C) blood pressure, and (D) heart rate.

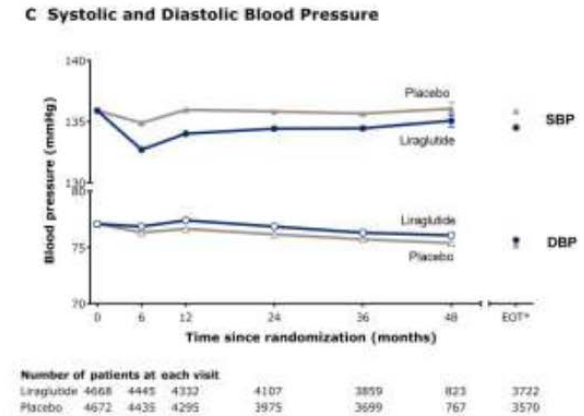
-0.4



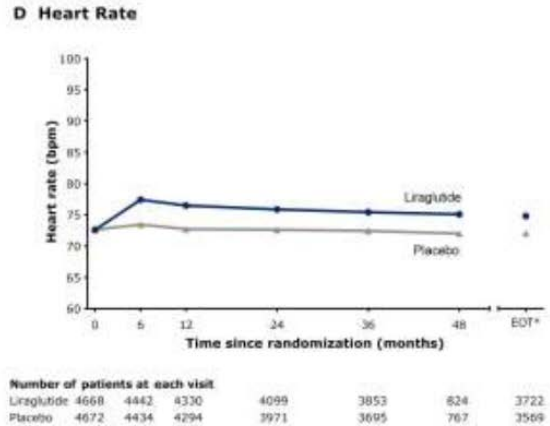
-2.3Kg



-1.2 / +0.6



+3/min.



HbA1c = glycated hemoglobin; EOT = end of trial; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

N Engl J Med 2016;375:311-22.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Étude LEADER

Table S3. Sensitivity analysis of the primary composite outcome by baseline renal status.

	Liraglutide	Placebo	Hazard Ratio	95% CI
eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2	436 (12.3)	471 (13.0)	0.94	0.83-1.07
eGFR 30-59 ml/min/1.73 m^2	147 (14.7)	197 (21.1)	0.67	0.54-0.83
eGFR <30 ml/min/1.73 m^2	25 (21.4)	26 (24.3)	0.89	0.51-1.54

Interaction p-value between treatment and factor: 0.03.

N Engl J Med 2016;375:311-22.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Table 2. Primary and Secondary Cardiovascular and Microvascular Outcomes.

Outcome	Semaglutide (N=1648)		Placebo (N=1649)		Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	no. (%)	*no./100 person-yr*	*no. (%)*	*no./100 person-yr*		
Primary composite outcome†	108 (6.6)	3.24	146 (8.9)	4.44	0.74 (0.58–0.95)	<0.001 for noninferiority; 0.02 for superiority
Expanded composite outcome‡	199 (12.1)	6.17	264 (16.0)	8.36	0.74 (0.62–0.89)	0.002
All-cause death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	122 (7.4)	3.66	158 (9.6)	4.81	0.77 (0.61–0.97)	0.03
Death						
From any cause	62 (3.8)	1.82	60 (3.6)	1.76	1.05 (0.74–1.50)	0.79
From cardiovascular cause	44 (2.7)	1.29	46 (2.8)	1.35	0.98 (0.65–1.48)	0.92
Nonfatal myocardial infarction	47 (2.9)	1.40	64 (3.9)	1.92	0.74 (0.51–1.08)	0.12
Nonfatal stroke	27 (1.6)	0.80	44 (2.7)	1.31	0.61 (0.38–0.99)	0.04
Hospitalization for unstable angina pectoris	22 (1.3)	0.65	27 (1.6)	0.80	0.82 (0.47–1.44)	0.49
Revascularization	83 (5.0)	2.50	126 (7.6)	3.85	0.65 (0.50–0.86)	0.003
Hospitalization for heart failure	59 (3.6)	1.76	54 (3.3)	1.61	1.11 (0.77–1.61)	0.57
Retinopathy complications§	50 (3.0)	1.49	29 (1.8)	0.86	1.76 (1.11–2.78)	0.02
New or worsening nephropathy¶	62 (3.8)	1.86	100 (6.1)	3.06	0.64 (0.46–0.88)	0.005

doublement de la créatinine, début de dialyse

Étude SUSTAIN-6

N Engl J Med 2016;375:1834-44.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

AR-GLP1

- Donne une protection rénale significative (22-36% de réduction des événements rénaux)

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le bénéfice rénal des nouveaux hypoglycémiants

iSGLT2

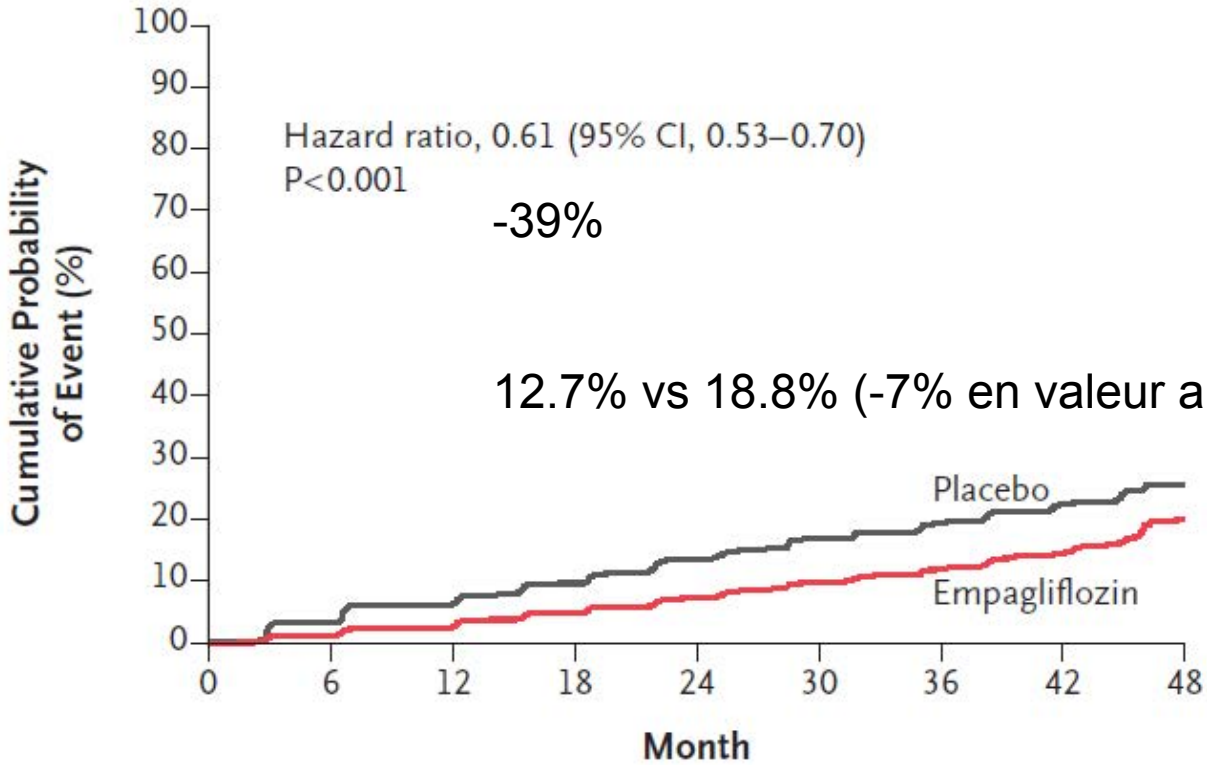
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

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*

N Engl J Med 2016;375:323-34.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec



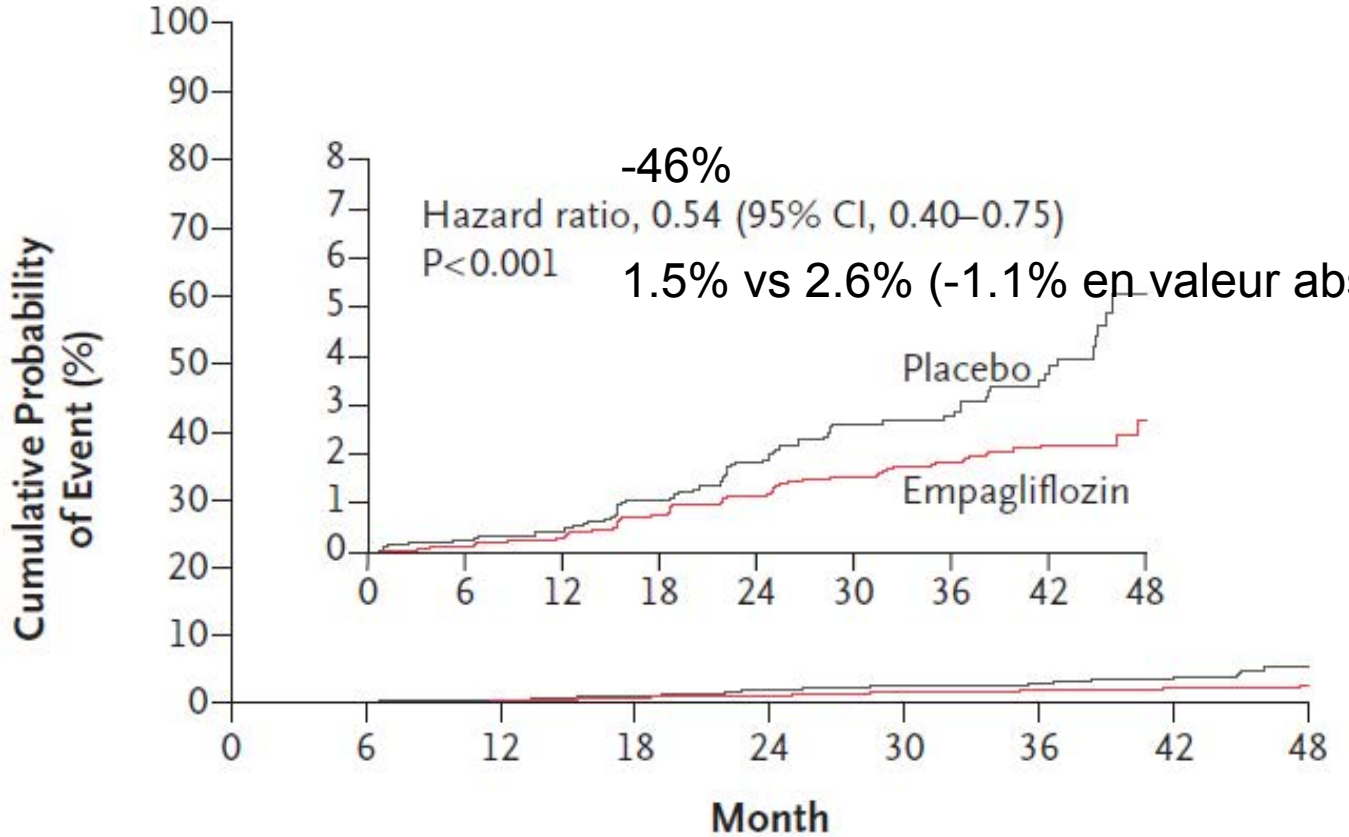
No. at Risk									
Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

Apparition de macroalbuminurie, doublement de la créatinine, début de dialyse ou mortalité d'origine rénale.

N Engl J Med 2016;375:323-34.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

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

Sous-groupe de patients avec DFG < 60 cc/min (moyenne 48 cc/min):
Doublement de la créatinine, début de dialyse ou mortalité d'origine rénale.

N Engl J Med 2016;375:323-34.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Renal Outcome Measure	Empagliflozin no. with event/ no. analyzed (%)	Empagliflozin rate/1000 patient-yr	Placebo no. with event/ no. analyzed (%)	Placebo rate/1000 patient-yr	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Incident or worsening nephropathy or cardiovascular death	675/4170 (16.2)	60.7	497/2102 (23.6)	95.9	0.61 (0.55–0.69)	<0.001
Incident or worsening nephropathy	525/4124 (12.7)	47.8	388/2061 (18.8)	76.0	0.61 (0.53–0.70)	<0.001
Progression to macroalbuminuria	459/4091 (11.2)	41.8	330/2033 (16.2)	64.9	0.62 (0.54–0.72)	<0.001
Doubling of serum creatinine level accompanied by eGFR of ≤45 ml/min/1.73 m^2	70/4645 (1.5)	5.5	60/2323 (2.6)	9.7	0.56 (0.39–0.79)	<0.001
Initiation of renal-replacement therapy	13/4687 (0.3)	1.0	14/2333 (0.6)	2.1	0.45 (0.21–0.97)	0.04
Doubling of serum creatinine level accompanied by eGFR of ≤45 ml/min/1.73 m^2, initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease	81/4645 (1.7)	6.3	71/2323 (3.1)	11.5	0.54 (0.40–0.75)	<0.001
Incident albuminuria in patients with a normal albumin level at baseline	1430/2779 (51.5)	252.5	703/1374 (51.2)	266.0	0.95 (0.87–1.04)	0.25

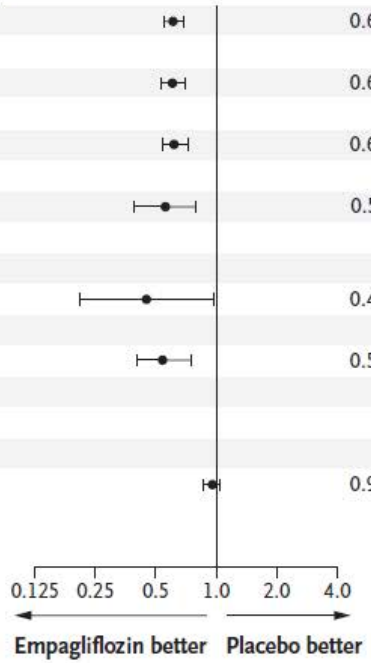


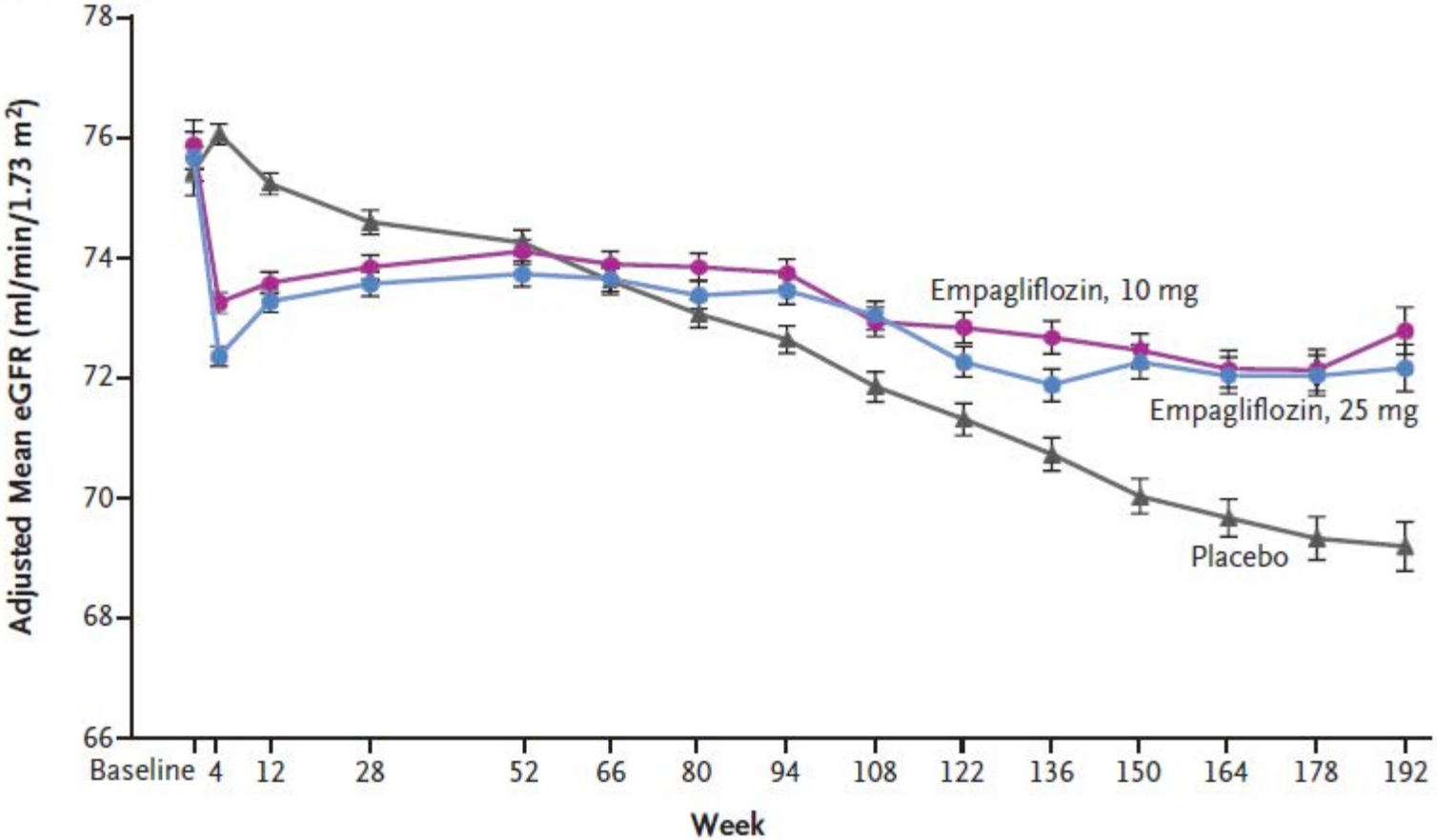
Figure 2. Risk Comparison for Seven Renal Outcomes.

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.

N Engl J Med 2016;375:323-34.

SSVQ
Société des sciences

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

N Engl J Med 2016;375:323-34.

The mechanisms behind the renal effects of empagliflozin are probably multifactorial, but direct renovascular effects may play an important role.[21,28,29] Empagliflozin reduces proximal tubular sodium reabsorption, thereby increasing distal sodium delivery to the macula densa, which has been shown to activate tubuloglomerular feedback, leading to afferent vasomodulation and a decrease in hyperfiltration.[30] In patients with type 1 diabetes and hyperfiltration, empagliflozin reduces the intraglomerular pressure.[20] Despite the low-pressure environment of renal glomeruli, a reduction in glomerular hypertension of approximately 6 to 8 mm Hg was observed with empagliflozin.[20] Other effects, such as those on arterial stiffness,[28,29] vascular resistance,[28] serum uric acid levels,[23] and the systemic and renal neurohormonal systems,[29,31,32] may also contribute to the improvements in the progression of renal disease observed with empagliflozin. Further research is needed to ex-

N Engl J Med 2016;375:323-34.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

In conclusion, among patients with type 2 diabetes who were at high risk for cardiovascular events, the use of empagliflozin was associated with slower progression of kidney disease than was placebo when added to standard care. Empagliflozin was also associated with a significantly lower risk of clinically relevant renal events.

N Engl J Med 2016;375:323-34.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

iSGLT2

- Donne une protection rénale significative (39% et + de réduction des événements rénaux)

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Prévention et traitement de la NDB*: l'approche multirisque

1. Contrôle de la glycémie
2. Traitement de l'hypertension
3. Utilisation des IECA et ARA
4. Modification des habitudes de vie
5. Traitement de la dyslipidémie

*NDB= Néphropathie Diabétique

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Prévention et traitement de la NDB*: l'approche multirisque

1. Contrôle de la glycémie (iSGLT2)
2. Traitement de l'hypertension (iSGLT2)
3. Utilisation des IECA et ARA (iSGLT2)
4. Modification des habitudes de vie (iSGLT2)
5. Traitement de la dyslipidémie (iSGLT2 ?)

*NDB= Néphropathie Diabétique

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

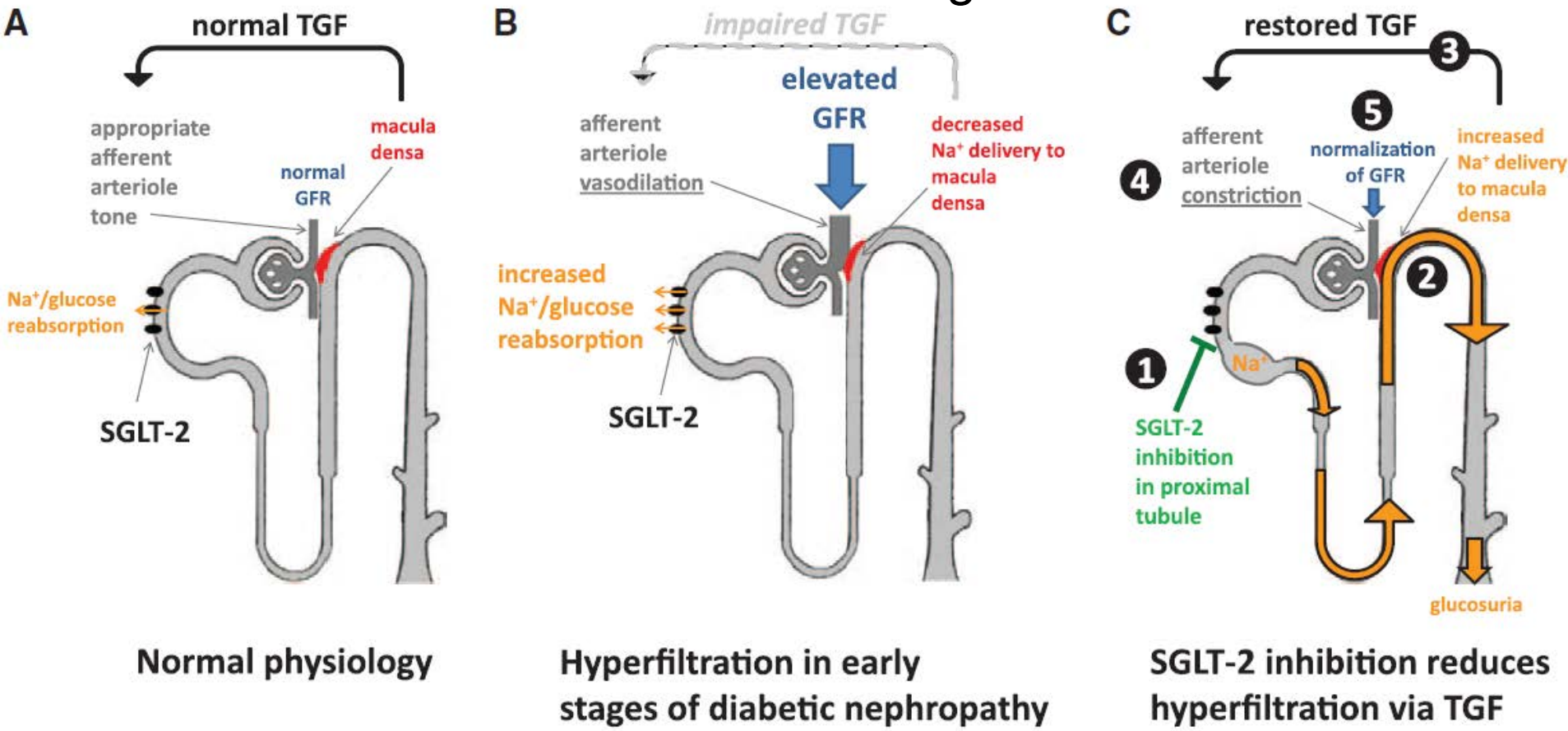
- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: effet sur les lipides, SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite …

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: effet sur les lipides, SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite …

Renversement de l'hyperfiltration par l'utilisation d'un iSGLT2 chez les diabétiques par la restauration du feedback tubulo-glomérulaire



Réduction de l'hyperfiltration:
- IECA et ARA: vasodilatation de l'artériole efférente
- iSGLT2: vasoconstriction (normalisation) de l'artériole afférente

(*Circulation*. 2014;129:587-597.)

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

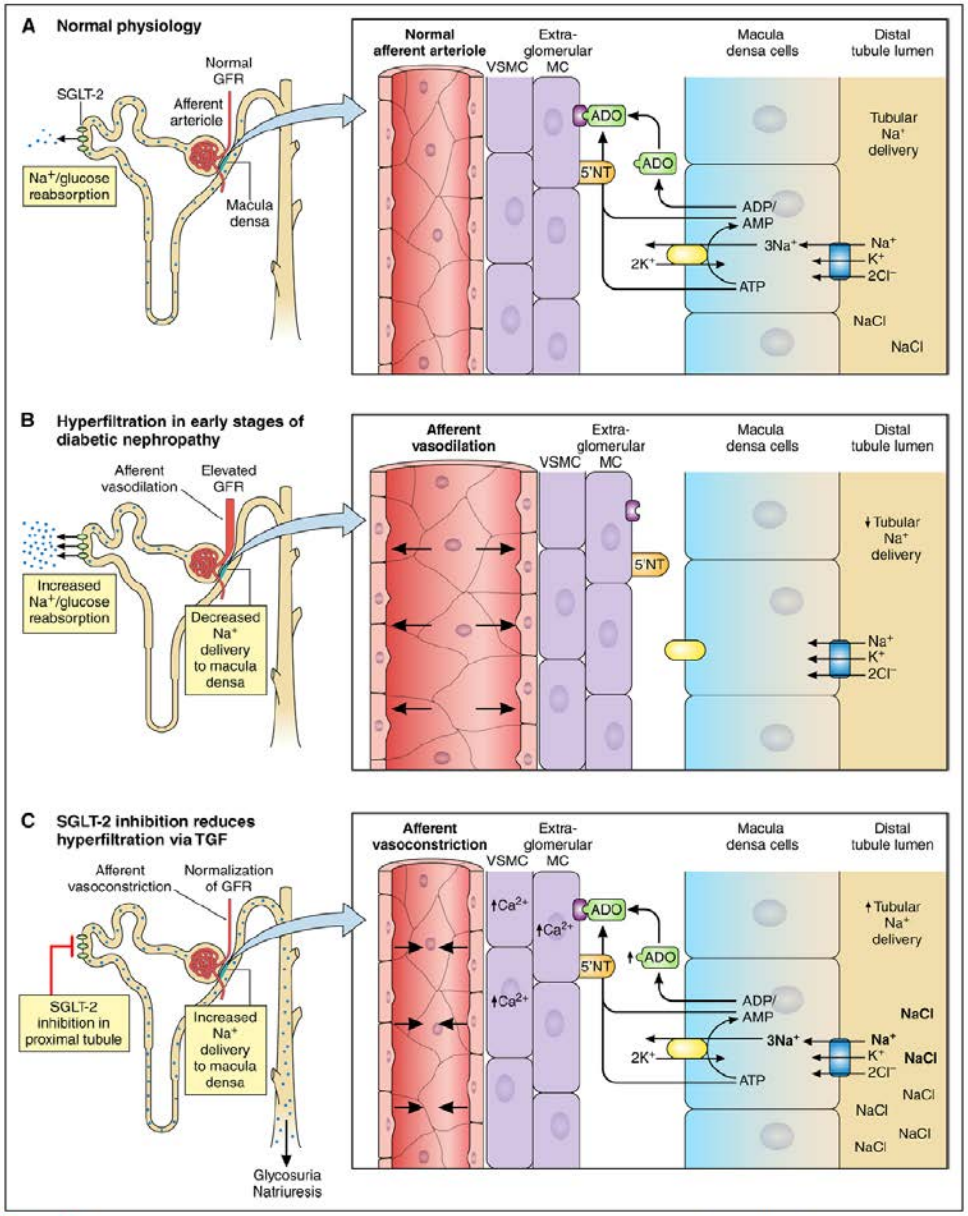
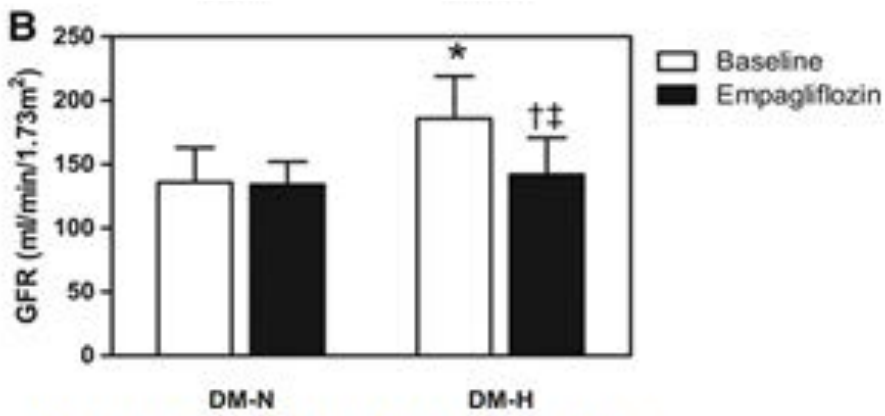


Figure 5. Putative mechanism for sodium-mediated changes in adenosine bioactivity at the afferent arteriole. During normal conditions (**A**), sodium-glucose cotransport leads to minimal glycosuria. If, under these nondiabetic conditions, NaCl delivery to the macula densa was reduced in the context of a physiological stress such as hypotension, renal perfusion would decrease, leading to a reduction in NaCl transit across macula densa cells, thereby causing less adenosine triphosphate (ATP) release and breakdown to adenosine, which is a vasoconstrictor. Consequently, less vasoconstrictive adenosine (*Continued*)

Circulation. 2016;134:752–772.

Étude mécanistique sur le DFG chez DT1



David Z.I. Cherney et al. Circulation. 2014;129:587-597

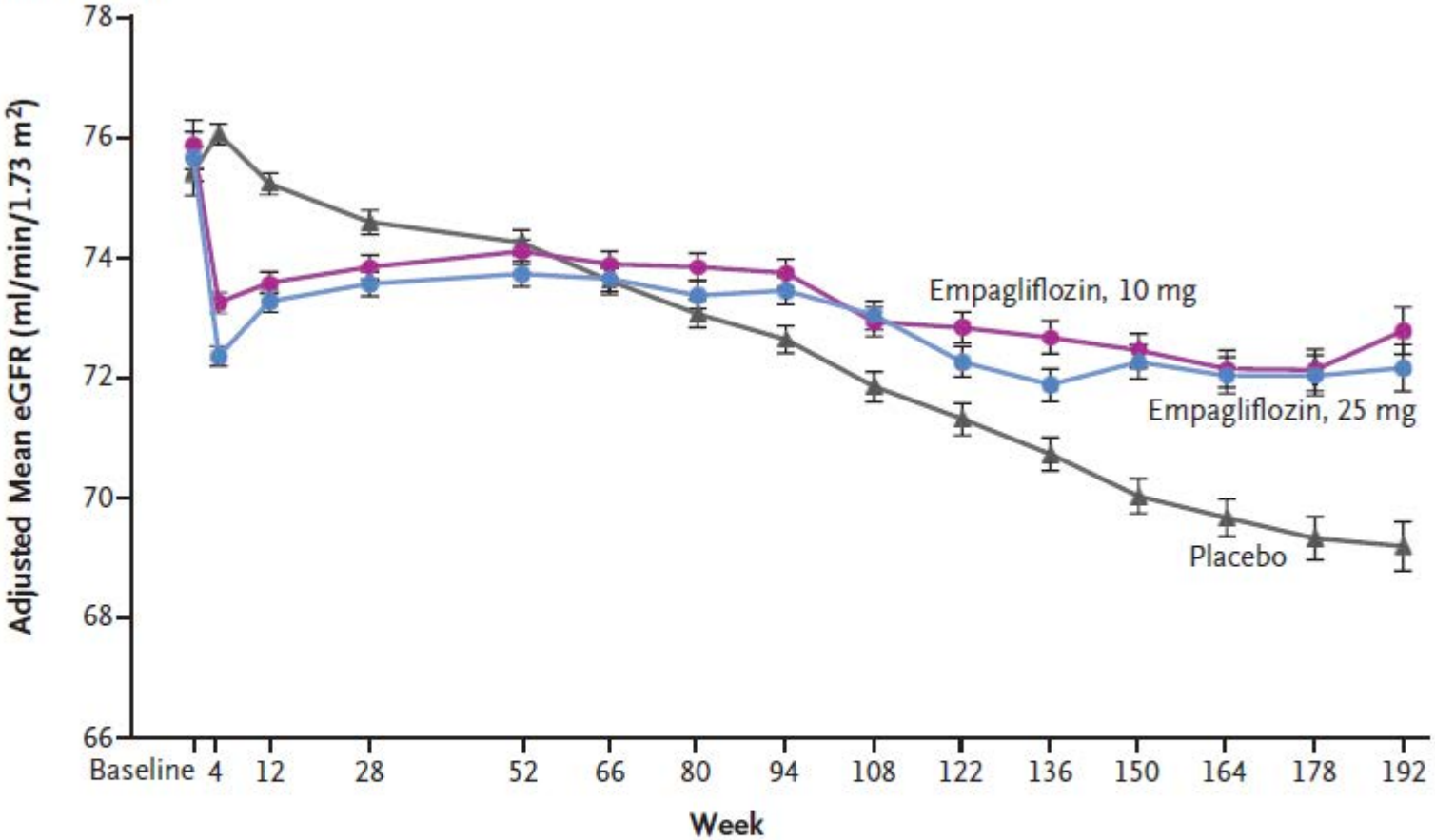
American Heart Association.

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

*p<0.01 pour DFG au départ chez DT1 sans vs avec hyperfiltration..
†p<0.01 pour Δ intragroupe en DFG chez DT1 Hyperglycémiqe
‡ p<0.01 pour effet de traitement de l'empagliflozine sur Δ DFG

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

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

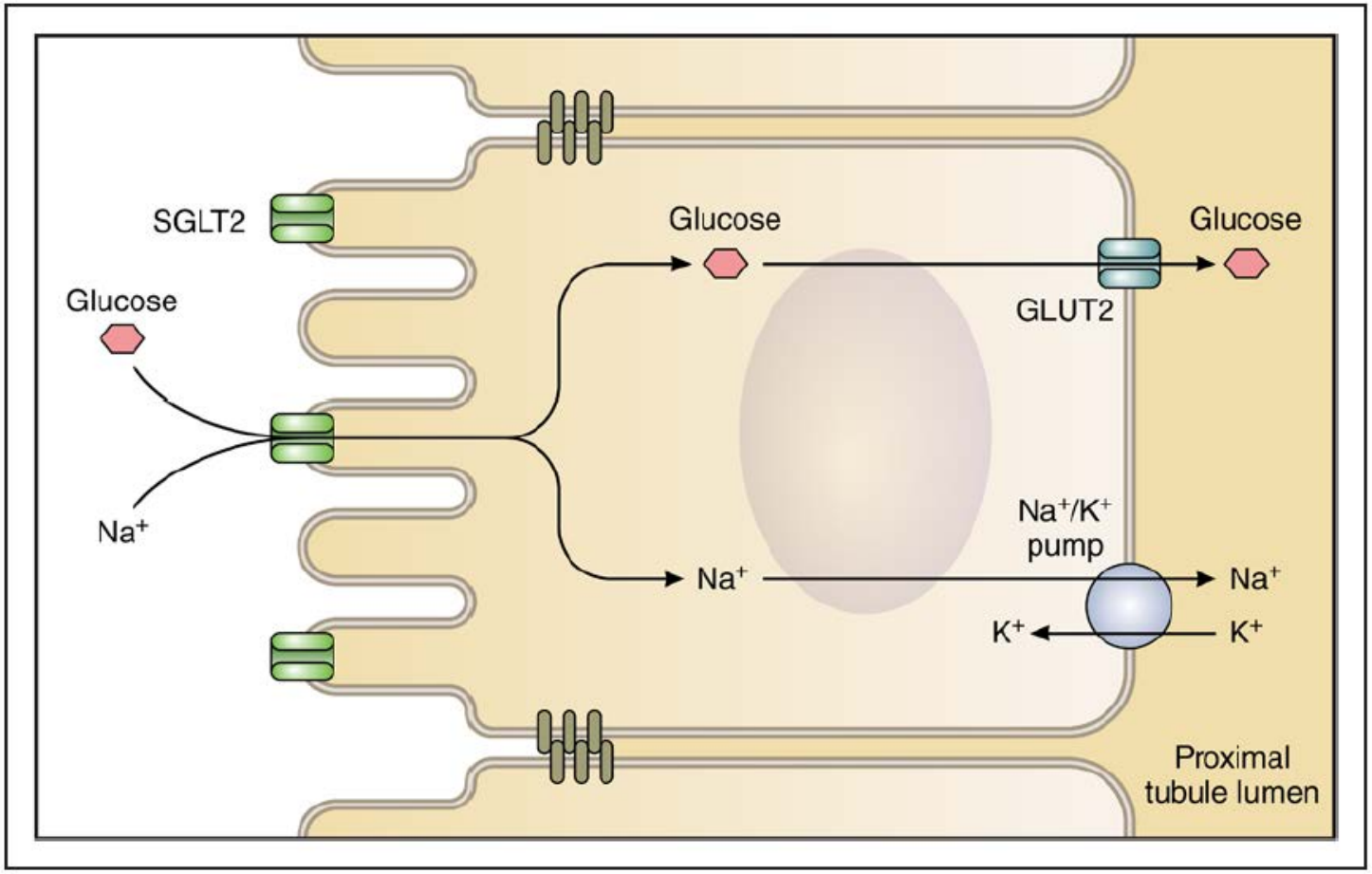
N Engl J Med 2016;375:323-34.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

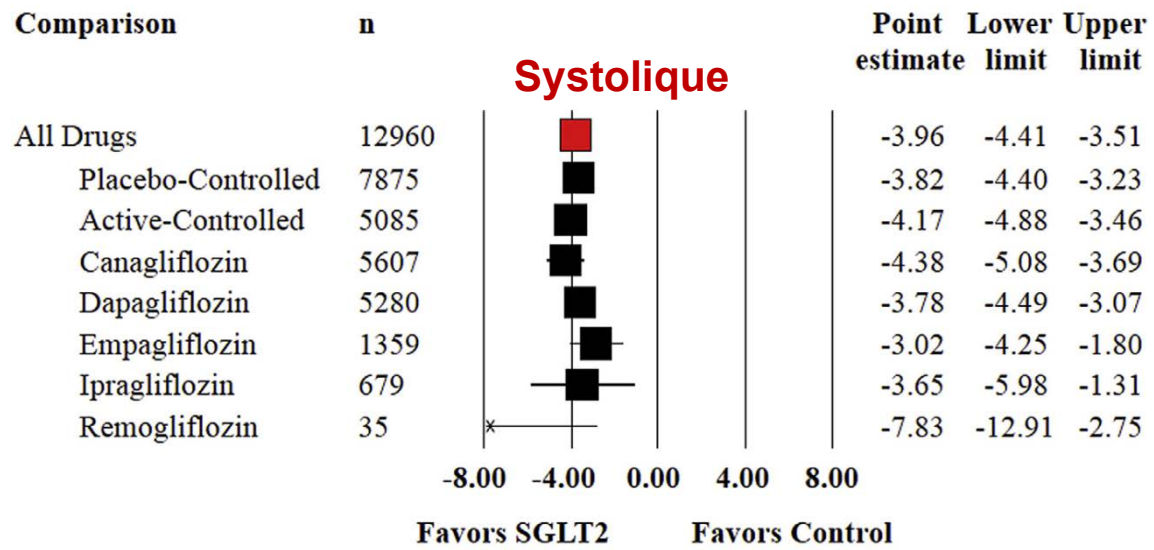
- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: effet sur les lipides, SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite …

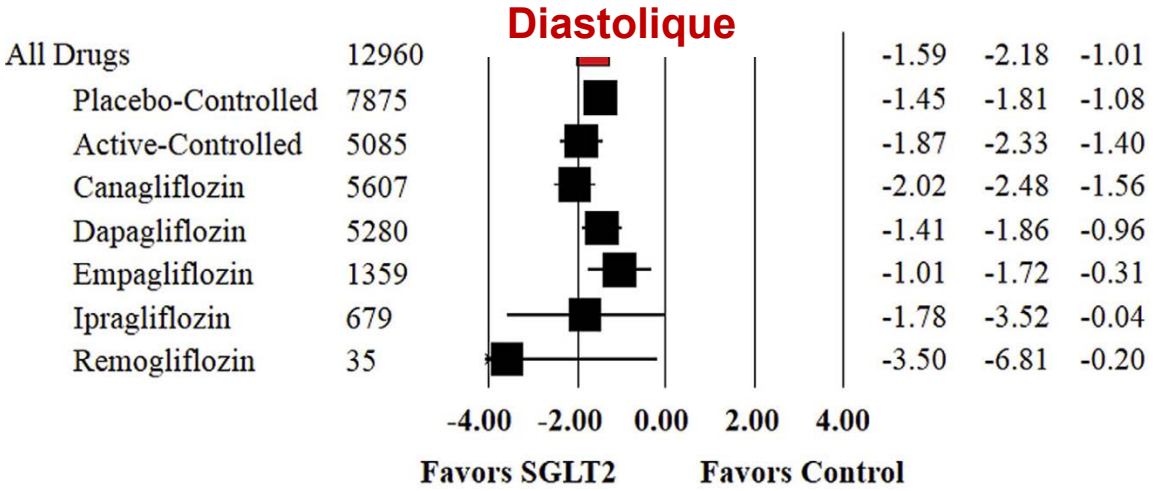
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec



Circulation. 2016;134:752–772.

Méta-analyse:
l'effet des iSGLT2 sur la Tension Artérielle





Baker WL, *et al. J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(4): 262-75.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

iSGLT2 et baisse de TA: implication de sécurité

- Si la TA du patient est à la cible ou basse ou risque d'hypoTA orthostatique:
  - Cesser le diurétique Thiazidique ou diminuer la dose de son IECA ou ARA
- Jour de maladie (surtout gastro-entérite)
  - But: éviter IRA, HTO
  - Même approche qu'un IECA ou ARA: cesser iSGLT2 jusqu'à résolution et retour de la TA à la normale

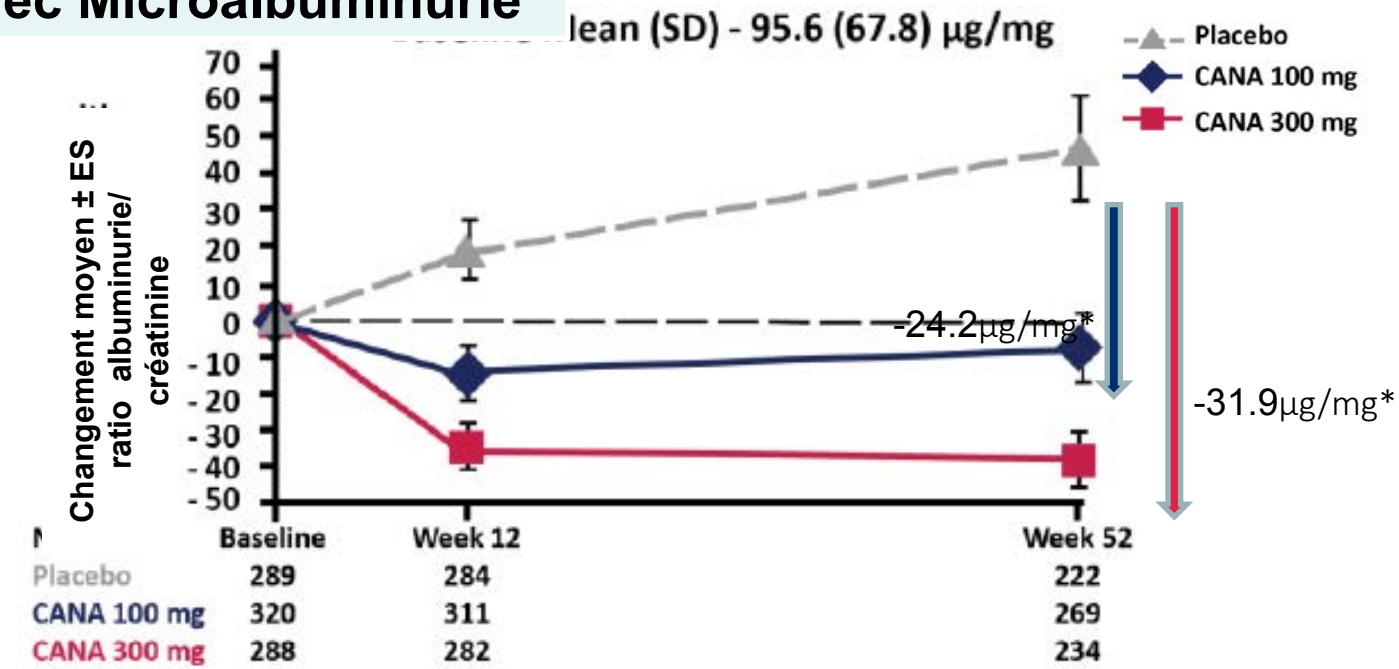
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: effet sur les lipides, SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite …

Progression de l'albuminurie –
chez les patients MCV et DT2 (CANVAS)

Sujets avec Microalbuminurie

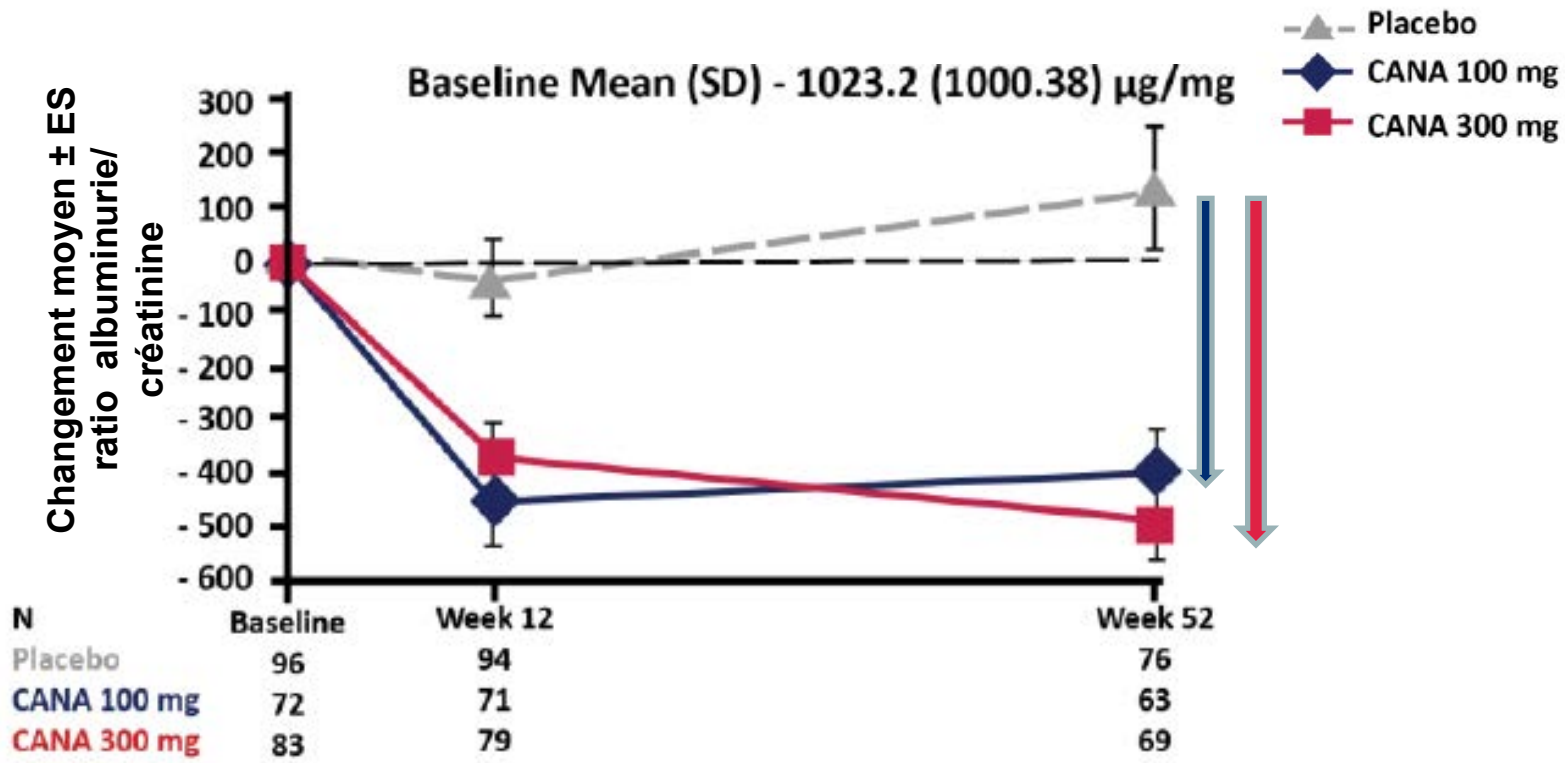


* Changement moyen (PBO corrigé) p/r à la valeur de départ

http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf.

Progression de l'albuminurie – chez les patients MCV et DT2 (CANVAS)

Sujets avec Macroalbuminurie



* Changement moyen (PBO corrigé) p/r à la valeur de départ

http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf.

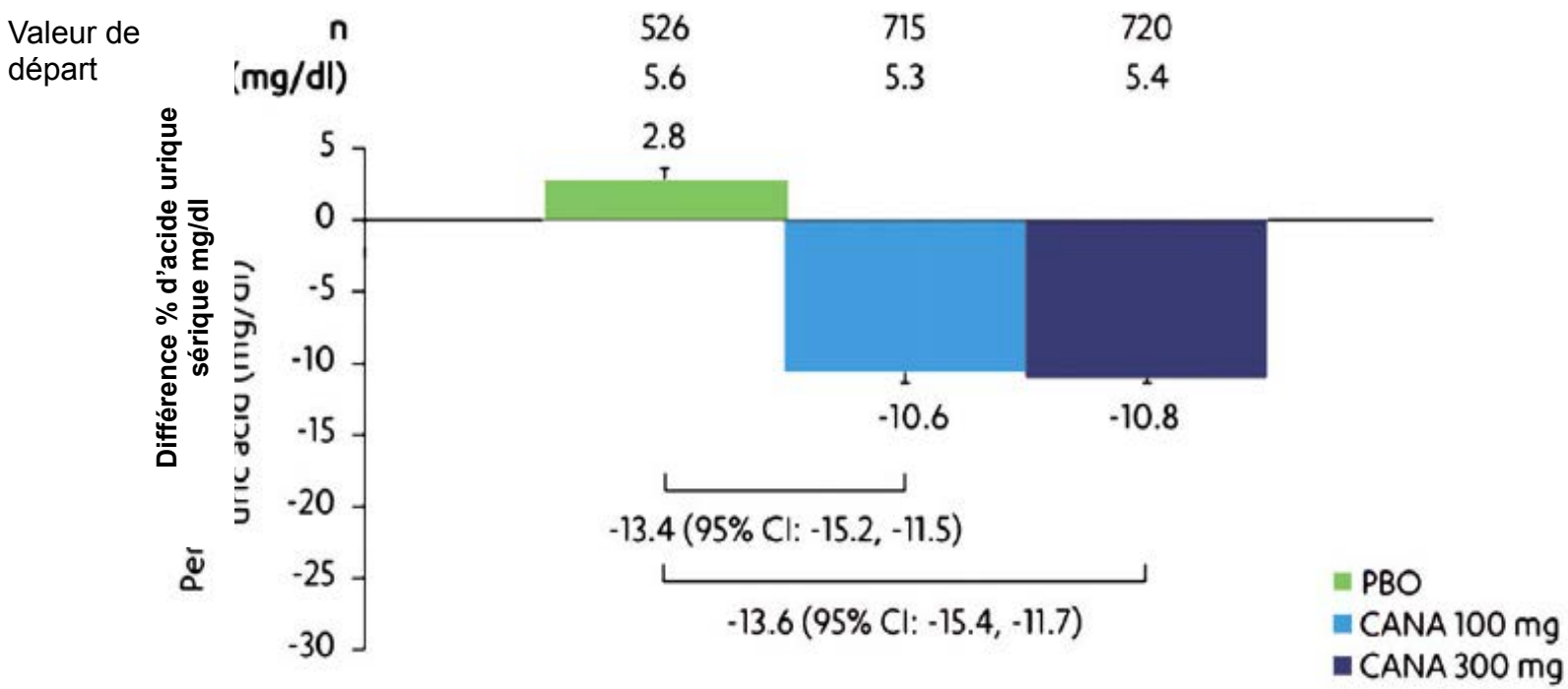
SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: effet sur les lipides, SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite …

Effet sur l'acide urique

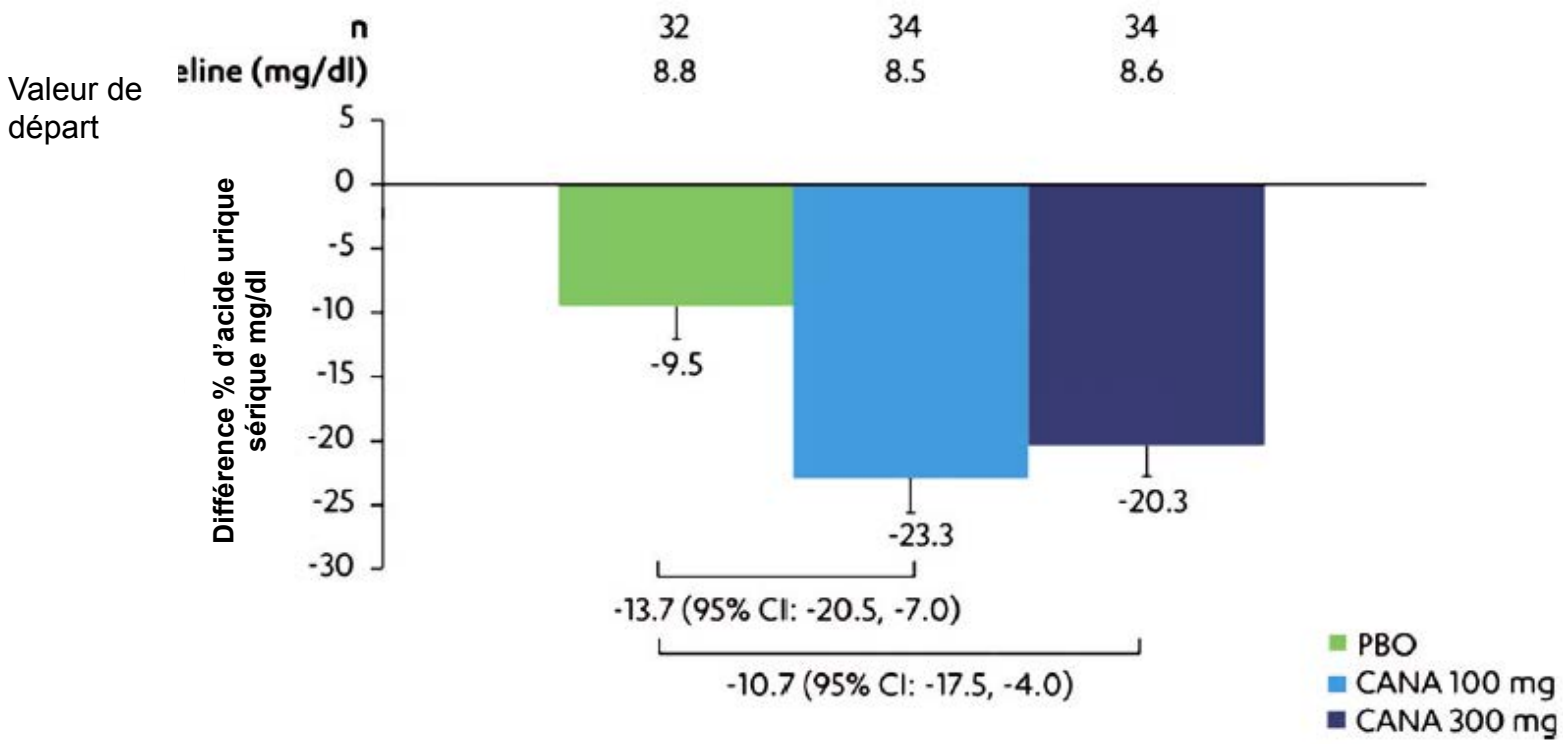
Ø réduction (PBO corrigé) approx 14% à 26 semaines



Davies MJ, *et al Diab, Obes Metab 2015;* 17: 426–29

Effet chez les patients avec hyperuricémie

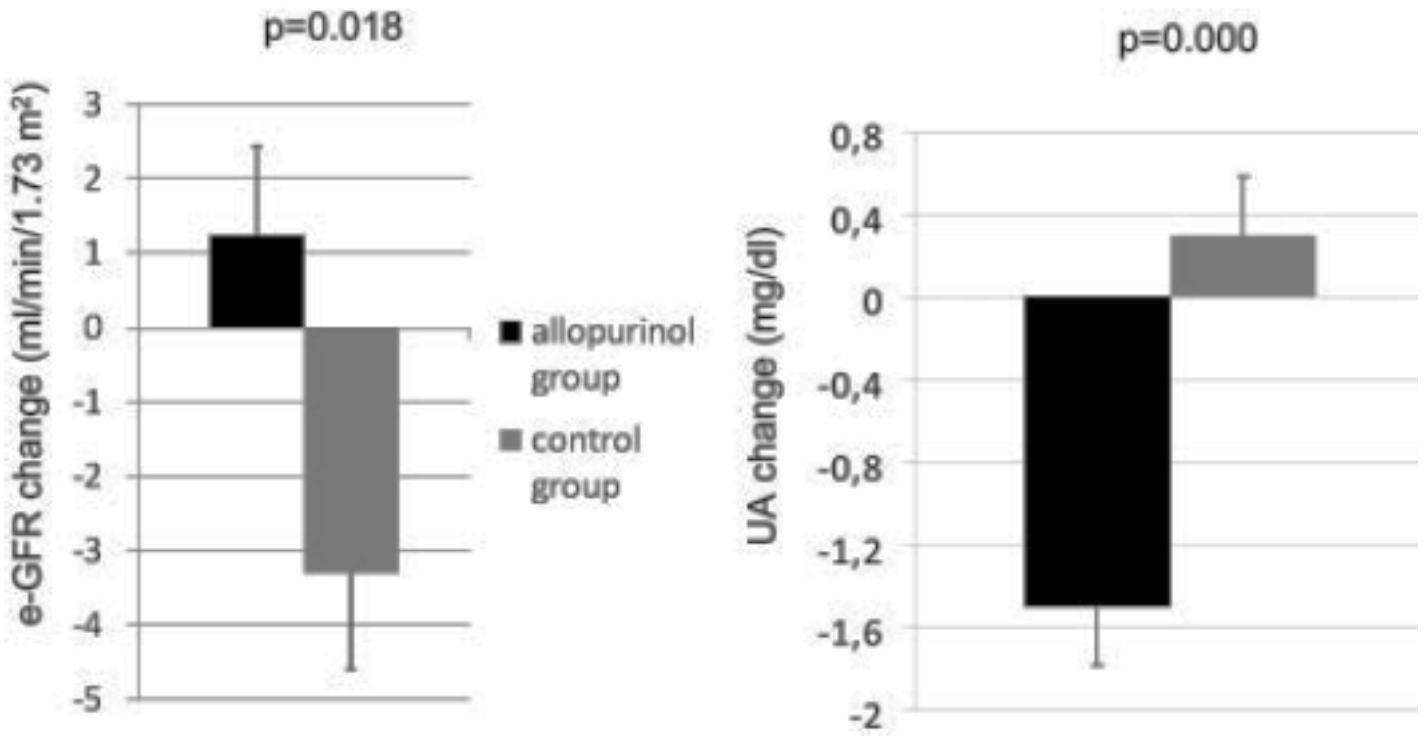
Ø réduction (PBO corrigé) approx 14% à 26 semaines



Davies MJ, *et al Diab, Obes Metab 2015;* 17: 426–29

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Effet de l'Allopurinol sur la progression de l'insuffisance rénale chronique et le risque cardiovasculaire: hyperuricémie asymptomatique

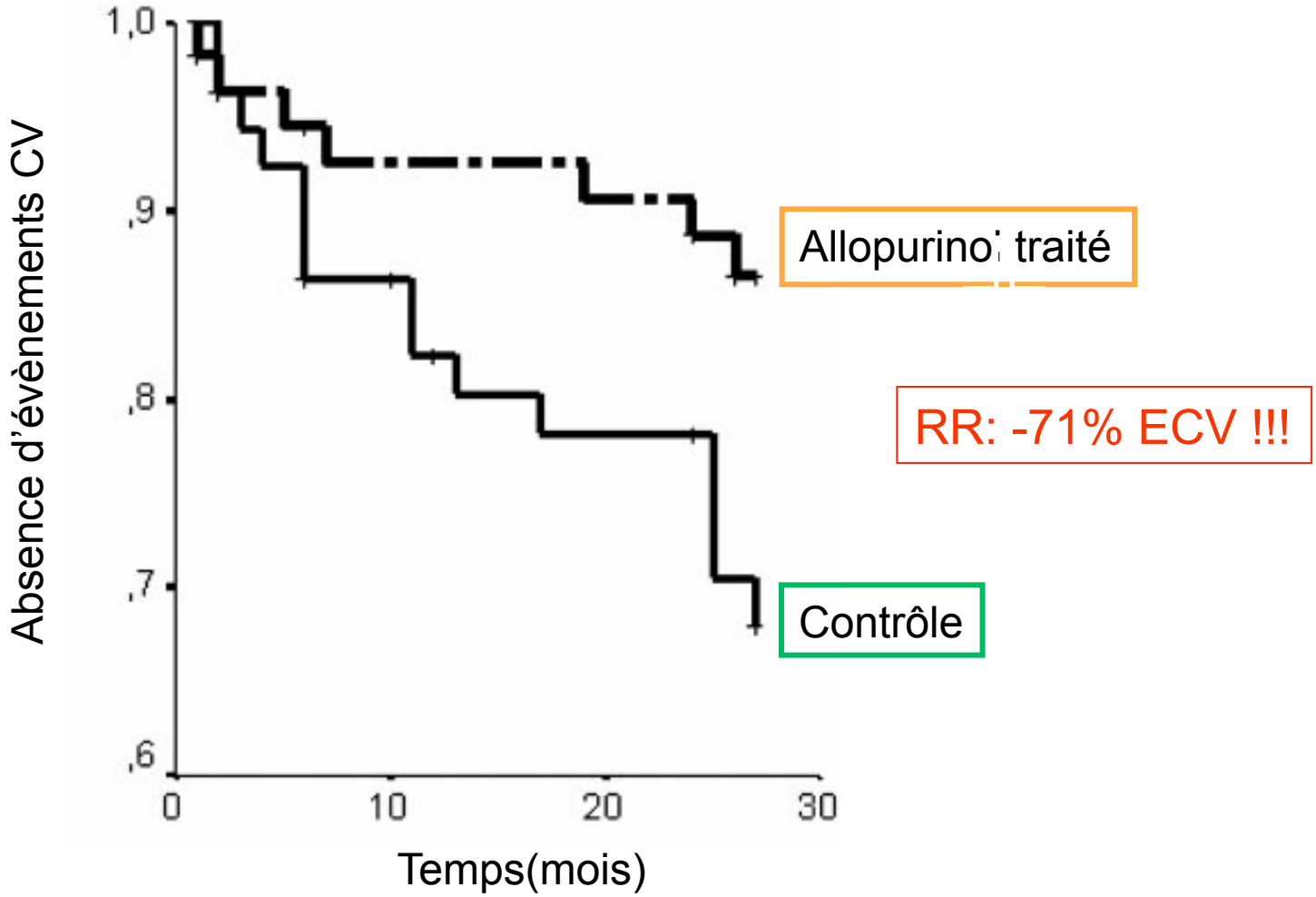


Changement dans le DFGe et le taux d'acide urique après 24 mois

DFGe= débit filtration glomérulaire

Goicoechea M, *et al. Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:138-93

L'effet de l'allopurinol sur les évènements CV (ECV): hyperuricémie asymptomatique



Goicoechea M, *et al. Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:138-93

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

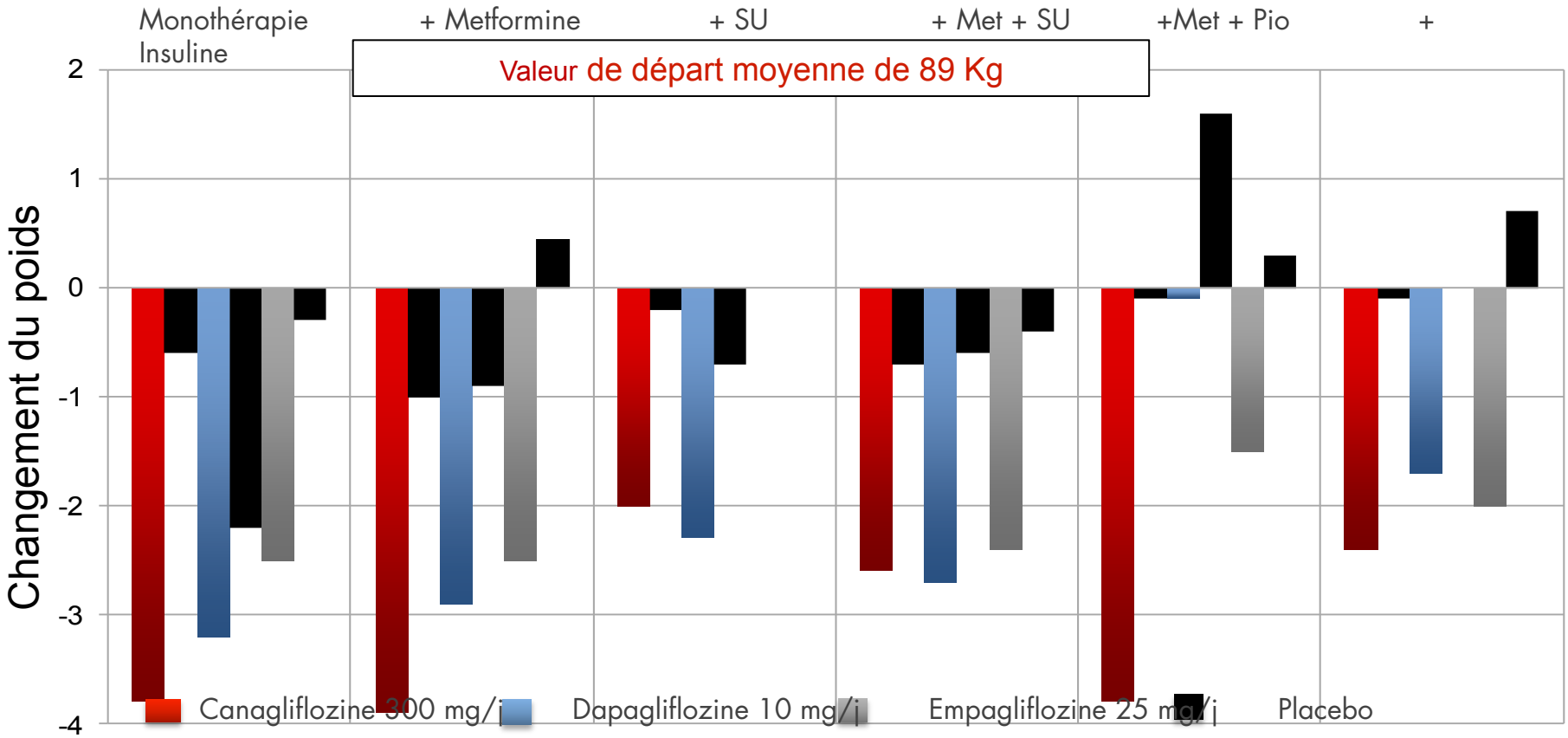
Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: effet sur les lipides, SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite …

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

EFFETS des Inhibiteurs SGLT2 sur le POIDS

Le poids diminue de 0.1 à 3.9 Kg (1.0 à 3.7 Kg par rapport au placebo)



CANA: Adapted from http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336236.pdf. Accessed January 23, 2013
DAPA: Available at: www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm252891.htm; Matthaei *S,et al. Diabetes Care* 2015;38:365–372
EMPA: ADA Annual Meeting 2013: Roden M et al 1085-P; Haring H et al: 1092-P; Kovacs C *et al:* 1120-P and Rosenstock J *et al* 1102P.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

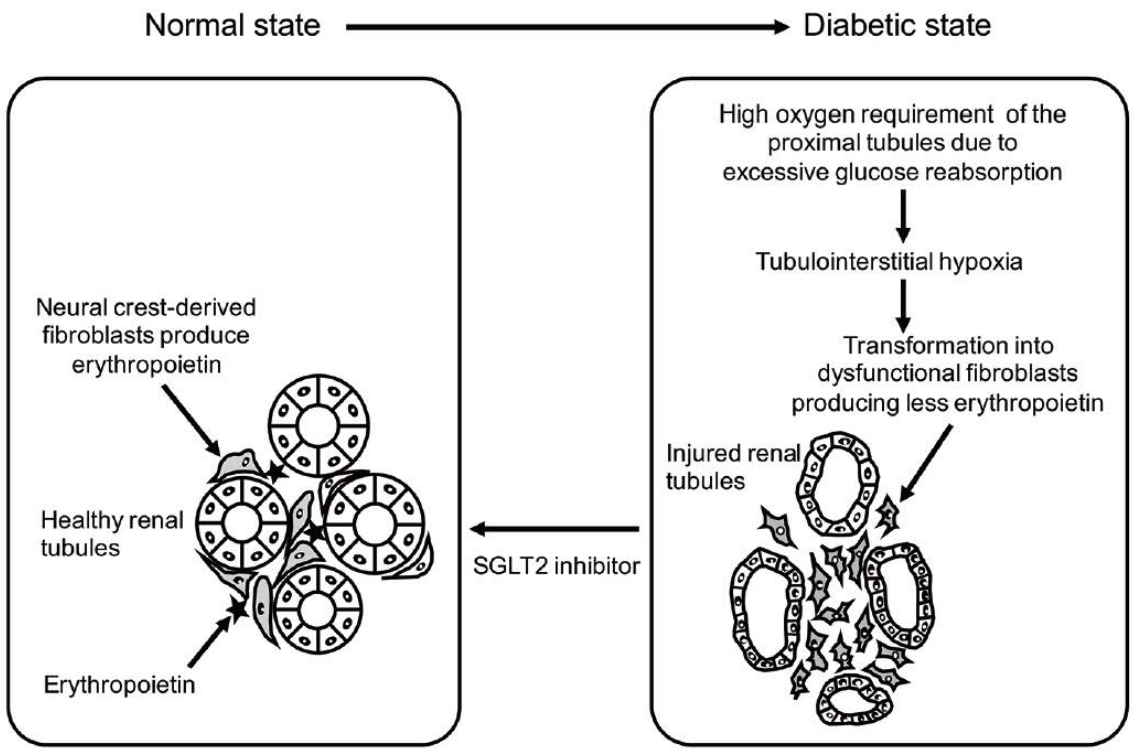
Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: effet sur les lipides, SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite…

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys

Motoaki Sano[a, c], Makoto Takei[a], Yasuyuki Shiraishi[a], Yoshihiko Suzuki[b]



J Clin Med Res. 2016;8(12):844-847

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

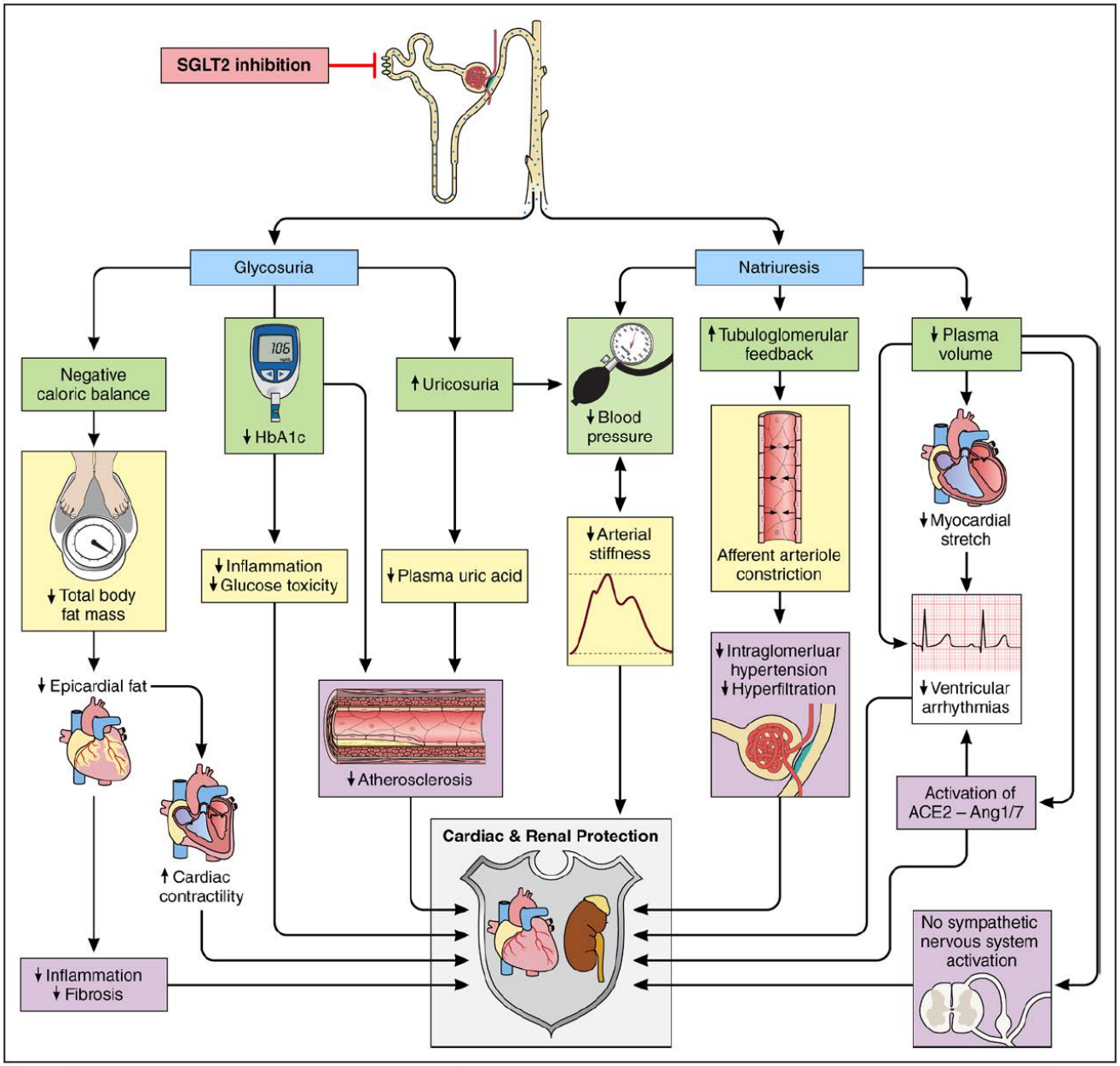


Figure 2. Physiologic mechanisms implicated in the cardiovascular and renal protection with SGLT2 inhibition.
HbA1c indicates hemoglobin A1c; and SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

Circulation. 2016;134:752–772.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

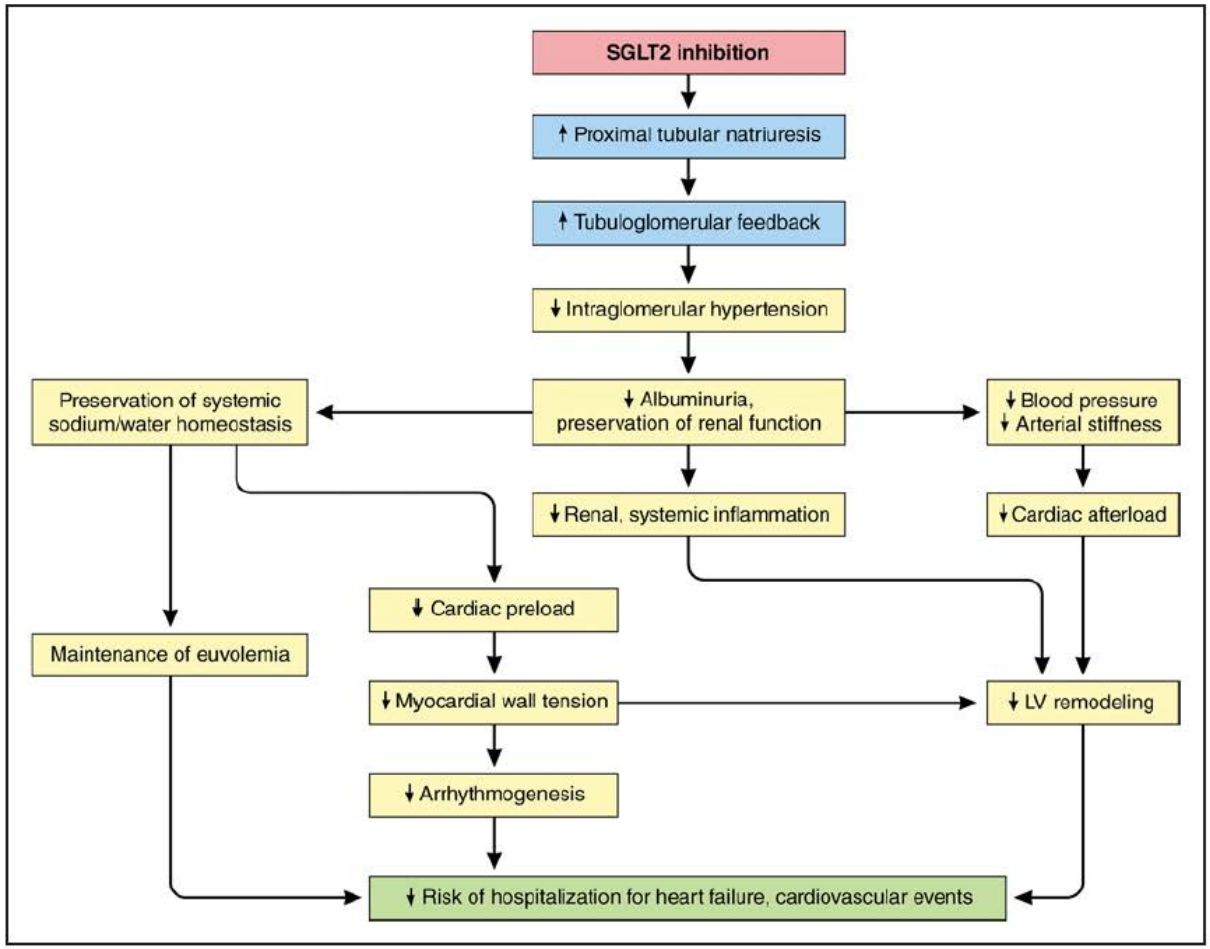


Figure 7. The renal-cardio hypothesis for cardiovascular protection with SGLT2 inhibition: a nephrocentric perspective.
LV indicates left ventricular; and SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

Circulation. 2016;134:752–772.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Conclusions

- Il ne semble pas y avoir de bénéfice rénal avec l'utilisation des iDPP4
- Il semble y avoir un bénéfice rénal majeur avec l'utilisation des nouveaux hypoglycémiants suivants:
  - AR-GLP1 (autour de 20-30%)
  - iSGLT2 (autour de 40%)
- Utilisés à grande échelle ces médicaments (en association avec l'approche multirisque) pourraient aider à diminuer l'incidence et la progression de la NBD

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le bénéfice rénal des nouveaux hypoglycémiants est-il leur principal avantage ?

Non: c'est le bénéfice sur la mortalité totale (15-30%) et le bénéfice cardiovasculaire, mais le bénéfice rénal est un bonus MAJEUR!!!

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Le bénéfice rénal des nouveaux hypoglycémiants est-il leur principal avantage ?

Oui: hypothèse réno-cardiaque!

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Merci pour votre attention!