

**SLD**Société Luxembourgeoise de  
Diabétologie

Soirée d'échange

**Prise de position de la Société  
Francophone du Diabète (SFD)  
sur les stratégies d'utilisation des  
traitements anti-hyperglycémiants  
dans le diabète de type 2**

Pr Patrice Darmon  
CHU de Marseille  
coordinateur de la rédaction  
de la prise de position

La soirée se terminera par  
un cocktail dinatoire.

## Invitation

Mercredi,  
17 avril 2024  
à 20:00 heures  
à l'Hôtel Parc Belair  
111, avenue du X  
Septembre  
L-2551 Luxembourg

Merci de bien vouloir confirmer  
votre présence au secrétariat  
de la SLD à la Maison du Diabète:

[info@diabete.lu](mailto:info@diabete.lu)  
Tél: +48 53 61  
Fax: 26 123 748

avant le 10 avril 2024



Avec tous nos remerciements aux firmes:



**Boehringer  
Ingelheim**

**sanofi**

# Recommandations médicamenteuses de prise en charge du diabète de type 2



Pr Patrice Darmon  
CHU Marseille

## Liens d'intérêt

J'ai reçu des soutiens financiers pour la recherche, des contreparties financières pour des conférences ou des activités de consultant, ainsi que des invitations en congrès de la part des laboratoires

*Astra Zeneca*

*Lilly*

*Novo Nordisk*

*Sanofi*

*Bayer*

*Boehringer Ingelheim*

*Menarini*

*MSD*

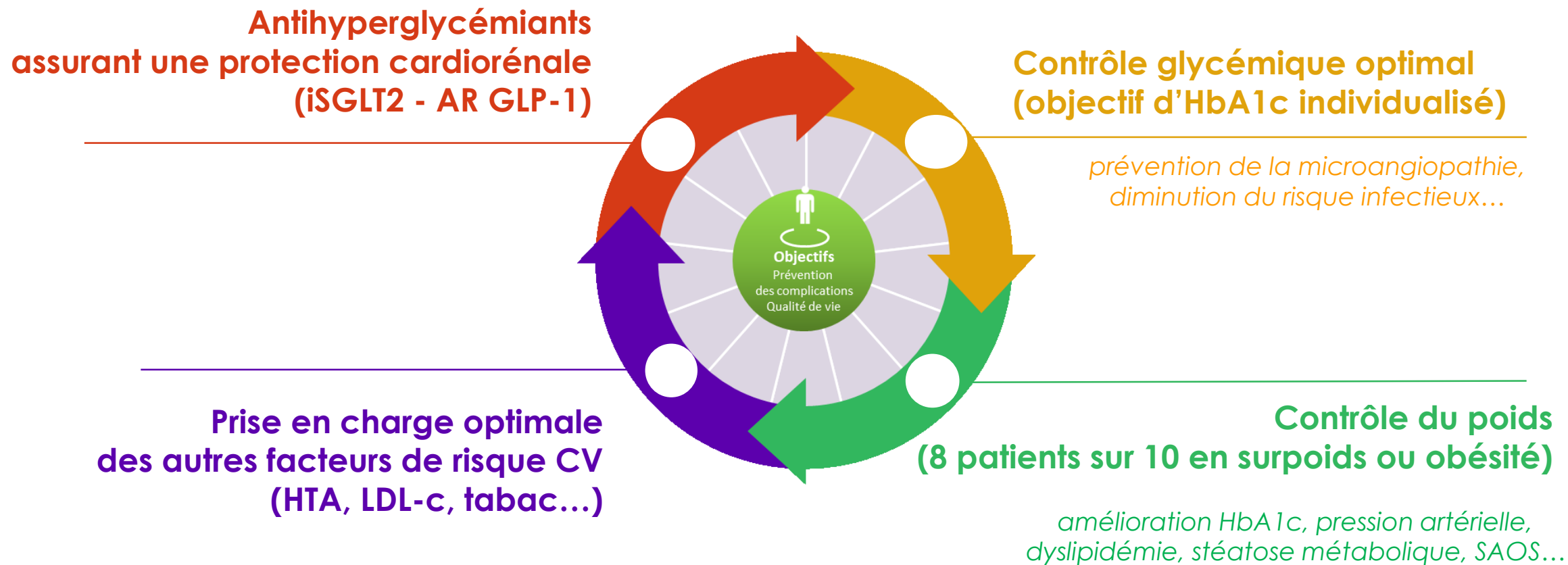
*Abbott*

*IBSA*

*Bastide médical*

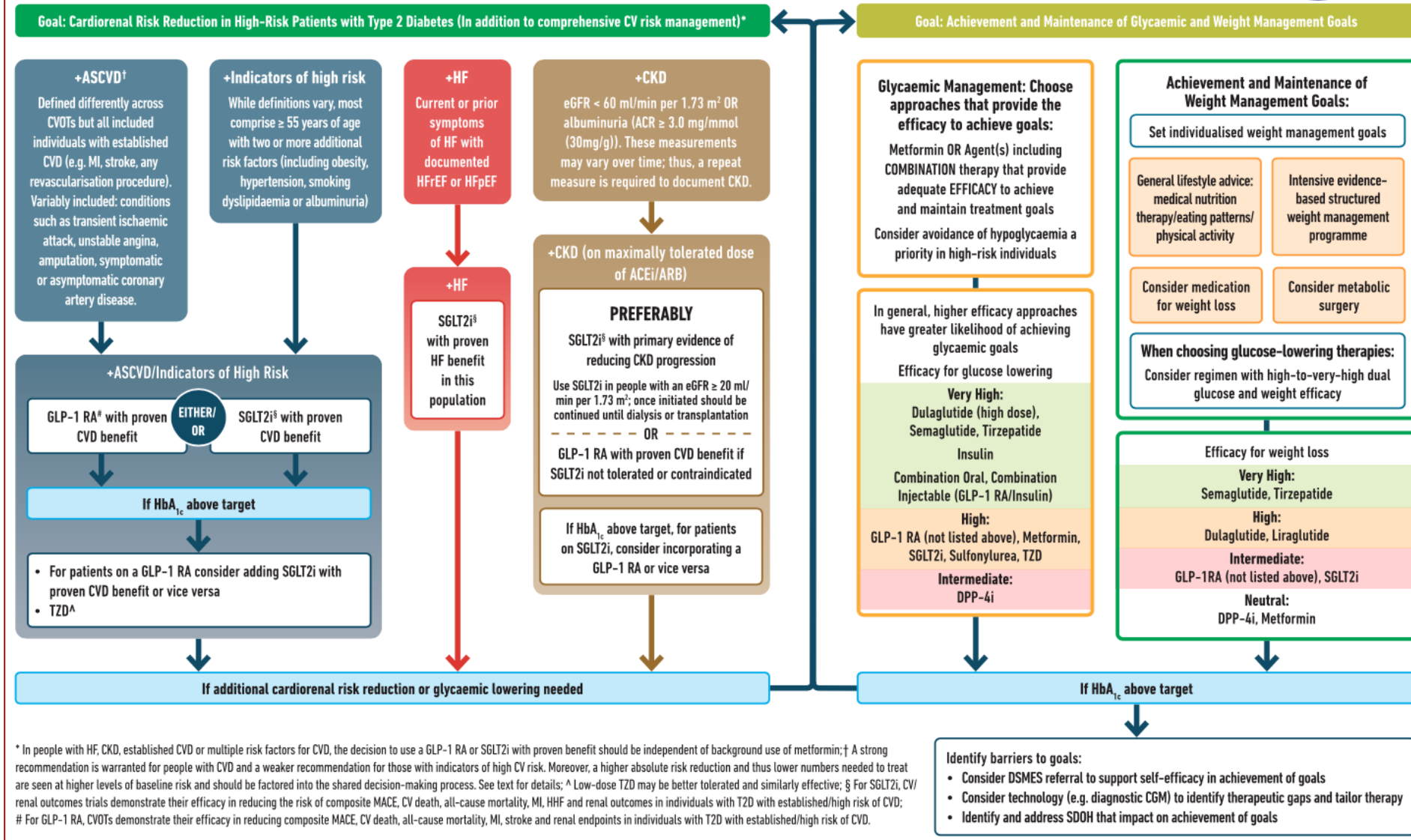
*LVL médical*

# Consensus report ADA-EASD 2022



# USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



# Prise de position de la Société Francophone du diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti- hyperglycémiants dans le diabète de type 2 2023

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Jean-François Gautier, Pierre Gourdy, François Jornayvaz, Emmanuelle Lecornet-Sokol, Alfred Penfornis, Gaëtan Prévost, André Scheen, Ariane Sultan, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société francophone du diabète (SFD)

# Ce qui ne change pas ou très peu...

- Consensus d'experts
- Participation du patient et adhésion thérapeutique
- Décision médicale partagée
- Individualisation des objectifs d'HbA1c (Time in Range)
- Modifications thérapeutiques du mode de vie, socle de la prise en charge
- Metformine, traitement de première ligne
- Réévaluation thérapeutique et règles d'arrêt
- Lutte contre l'inertie thérapeutique et l'empilement des traitements (« désescalade »)
- ETP et accompagnement du patient (patient expert, IPA, IDE / protocole de coopération...)
- Téléconsultation et/ou télésurveillance



# Ce qui ne change pas ou très peu...

« Chez le patient vivant avec un DT2 présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une MRC, la SFD préconise, depuis 2021, de prescrire, selon les cas, un iSGLT2 ou un AR GLP-1, à visée de protection CV et/ou rénale et ce, le plus souvent quel que soit le taux d'HbA1c (...) ; pour autant, si l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint après la prescription de l'un ou l'autre de ces trts, il sera indispensable d'améliorer l'équilibre glycémique du patient et d'intensifier sa prise en charge (modifications du mode de vie, trts médicamenteux), principalement pour prévenir la survenue ou l'aggravation de complications microvasculaires ainsi que pour réduire le risque de complications infectieuses et métaboliques aiguës liées au diabète (déshydratation, hyperosmolarité...) »

TABLEAU I  
Objectifs d'HbA<sub>1c</sub> à individualiser selon le profil du patient.

| Profil du patient                                               | HbA <sub>1c</sub> cible                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Personnes âgées de moins de 75 ans</b>                       | <p>Patients vivant avec un DT2 :<br/>– avec une espérance de vie supérieure à 5 ans<br/>– ET sans comorbidité(s) sévère(s)<br/>– ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5)<sup>1</sup></p> <p>≤ 7 %, voire ≤ 6,5 %<br/>à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications thérapeutiques du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie</p>                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                 | <p>Patients vivant avec un DT2 :<br/>– avec une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans)<br/>– ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s)<br/>– ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5)<sup>1</sup><br/>– OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre, en particulier lorsque l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères</p> <p>≤ 8 %<br/>en restant au-dessus de 7 %<br/>en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU)<sup>2</sup>, glinide ou insuline</p> |
| <b>Personnes âgées de plus de 75 ans<sup>3</sup></b>            | <p>Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante</p> <p>≤ 7 %<sup>4</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                 | <p>Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »</p> <p>≤ 8 %<sup>5</sup>,<br/>en restant au-dessus de 7 %<sup>5</sup>,<br/>en cas de traitement par SU<sup>6</sup>, glinide<sup>7</sup> ou insuline</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | <p>Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social</p> <p>&lt; 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L<br/>en restant au-dessus de 7,5 % avec des glycémies préprandiales &gt; 1,40 g/L<br/>en cas de traitement par SU<sup>7</sup>, glinide<sup>7</sup> ou insuline</p>                                                                                                                                                                                            |
| <b>Patientes enceintes ou envisageant de l'être<sup>7</sup></b> | <p>Avant d'envisager la grossesse</p> <p>≤ 6,5 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                 | <p>Durant la grossesse</p> <p>≤ 6,5 % et<br/>glycémies capillaires &lt; 0,95 g/L à jeun et &lt; 1,20 g/L en postprandial à 2 h</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>1</sup>Stade 4 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 15 et 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.  
<sup>2</sup>Les sulfamides hypoglycémiant sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale.  
<sup>3</sup>De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous sulfamide, glinide ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA<sub>1c</sub> est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA<sub>1c</sub> est plus élevée.  
<sup>4</sup>Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant, glinide ou insuline, avec une sensibilisation de l'impact que le choix de ces traitements aura sur la validité du permis de conduire.  
<sup>5</sup>Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.  
<sup>6</sup>Il est préférable d'éviter de prescrire un sulfamide ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».  
<sup>7</sup>Diabète préexistant à la grossesse.



## Indicateurs CGM

TABLEAU II  
Objectifs individualisés de temps dans la cible, en dessous et au-dessus de la cible chez les patients vivant avec un DT2 utilisant un dispositif de mesure continue du glucose (selon Battelino T, et al. Diabetes Care 2019 ; 42 :1593-603).

|                                                         | Temps passé dans la cible (TIR) | Temps passé en dessous de la cible (TBR) |            | Temps passé au-dessus de la cible (TAR) |            |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|------------|-----------------------------------------|------------|
|                                                         | 0,70-1,80 g/L                   | < 0,70 g/L                               | < 0,54 g/L | > 1,80 g/L                              | > 2,50 g/L |
| Cas général (hors grossesse)                            | > 70 %                          | < 4 %                                    | < 1 %      | < 25 %                                  | < 5 %      |
| Personne âgée et/ou à haut risque d'hypoglycémie sévère | > 50 %                          | < 1 %                                    | 0 %        | < 50 %                                  | < 10 %     |

# Ce qui change...

**Bithérapie après échec de metformine**

**Stratégies thérapeutiques chez le patient en situation d'obésité**

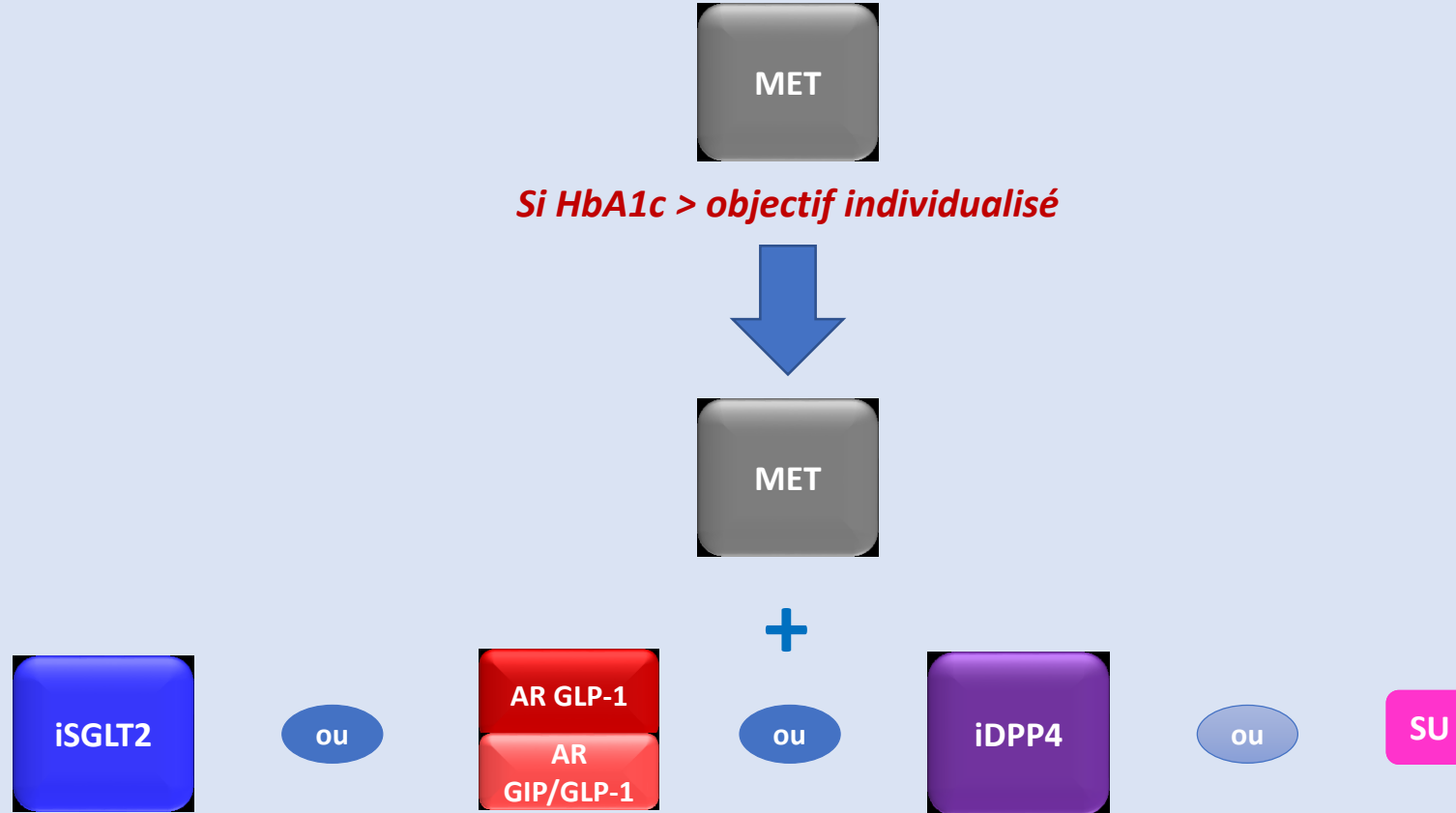
**Stratégies thérapeutiques en cas de maladie athéromateuse avérée, IC ou MRC**

**Stratégies thérapeutiques chez la personne âgée de plus de 75 ans**

# Bithérapie après traitement initial par metformine et modifications du mode de vie

## Situation « commune »

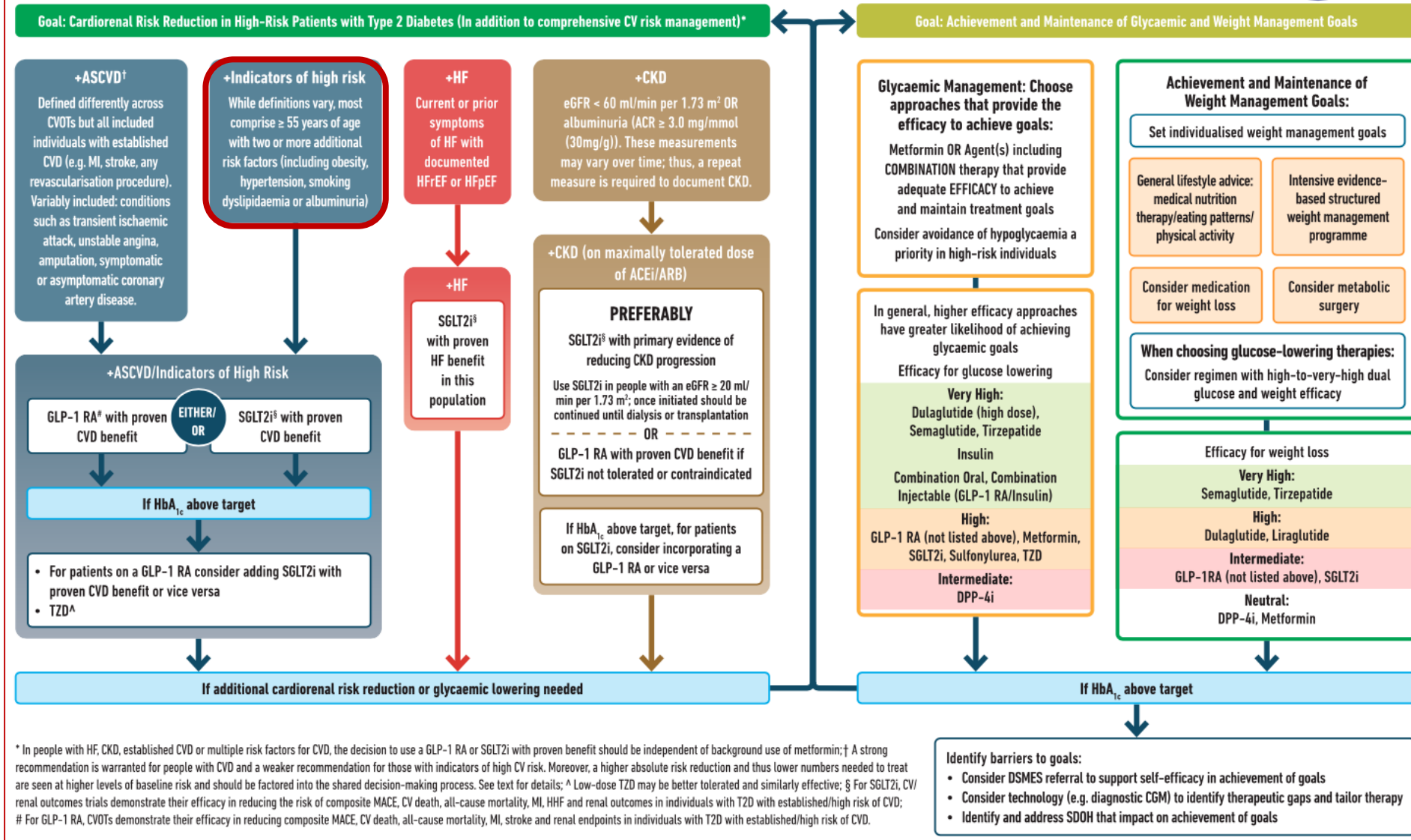
Âge < 75 ans, absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique



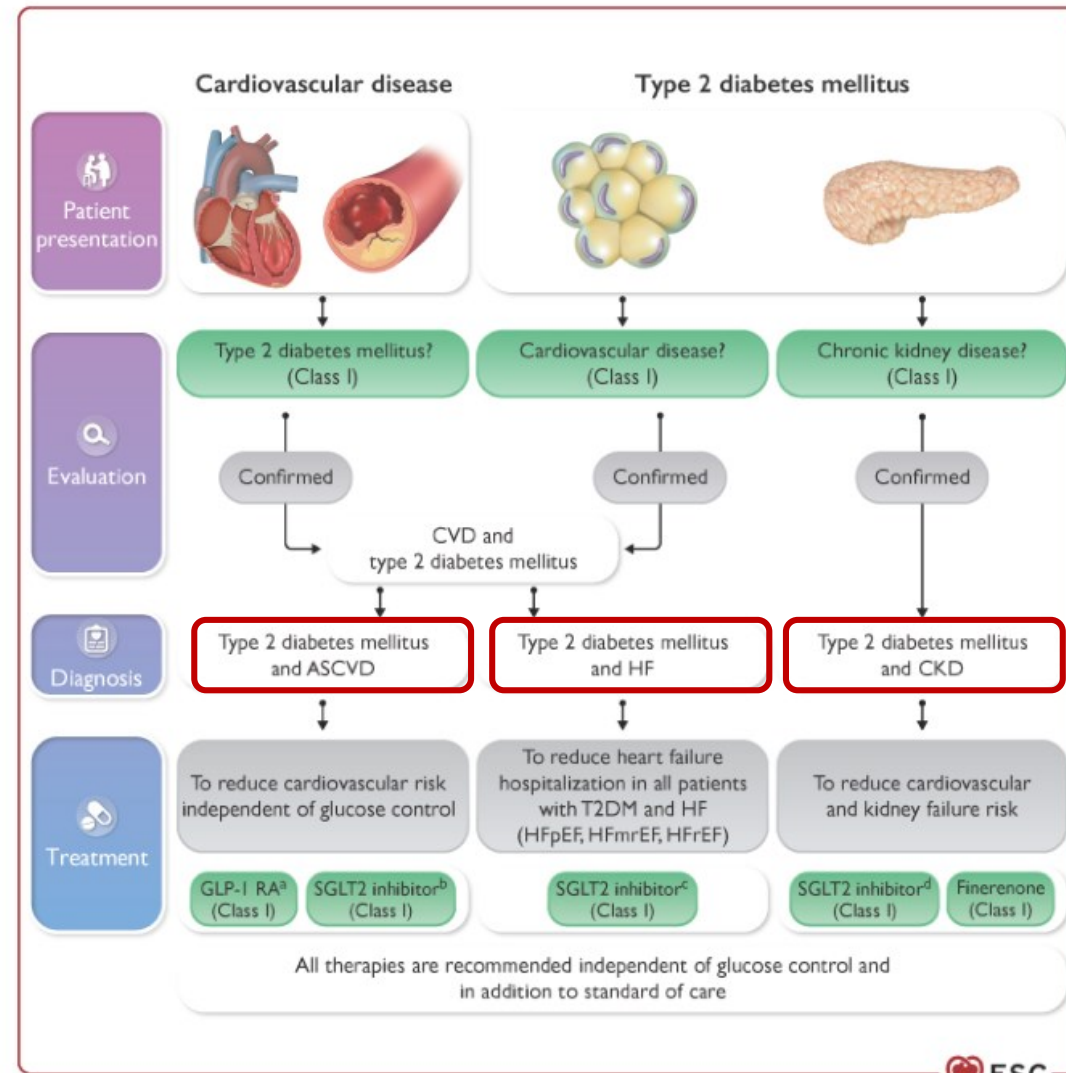
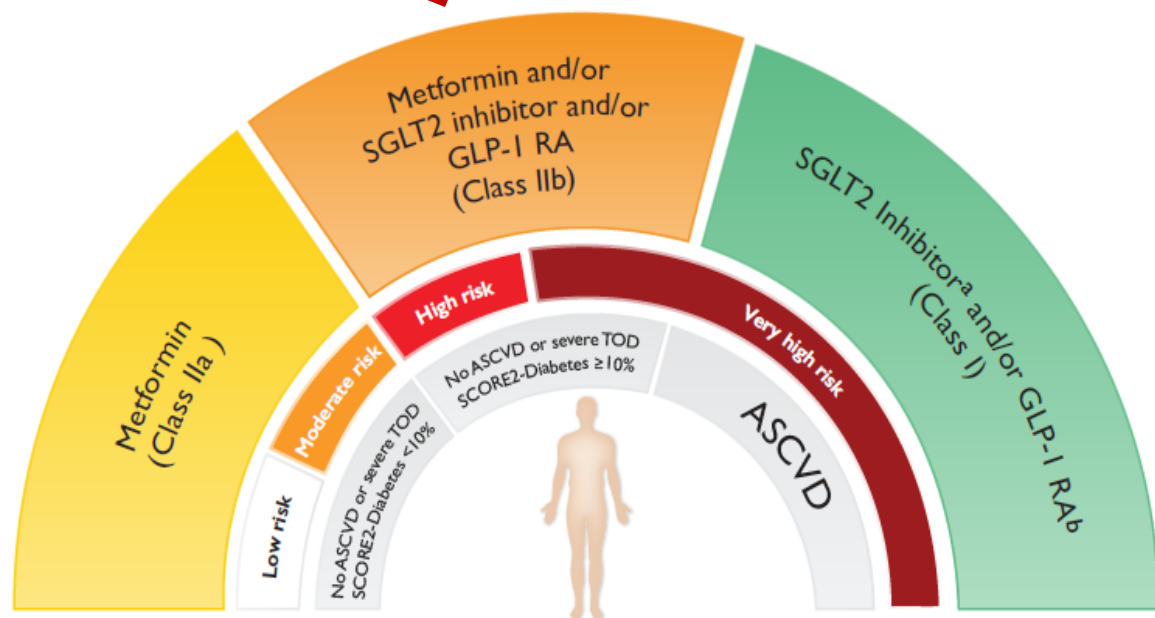
- Excès de poids : privilégier **iSGLT2** ou **AR GLP-1** ou **AR GIP/GLP-1** par ordre croissant d'efficacité sur le poids (en cas d'obésité : voir Fig 5)
- Ecart à l'objectif individualisé d'HbA1c important : privilégier **AR GLP-1** ou **AR GIP/GLP-1** par ordre croissant d'efficacité sur l'HbA1c
- Haut ou très haut risque cardiovasculaire : privilégier **AR GLP-1** ou **iSGLT2** (niveau de preuve modéré)
- Meilleur profil de tolérance, simplicité d'utilisation : **iDPP4**
- Faible coût mais risque hypoglycémique : **SU**

# USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



# 2023 ESC Guidelines for the management of CVD in patients with diabetes



# Prévention « primaire » et « secondaire » : autant de définitions que de CVOTs...

## « Prévention secondaire »

IDM

AVC

Revascularisation

Angor instable

Claudication + IPS < 0,9

Insuffisance cardiaque NYHA II ou III

## « Prévention primaire »

Dysfonction VG

Albuminurie

IPS < 0,9

Facteurs de risque  
traditionnels

DFGe < 60 ml/min

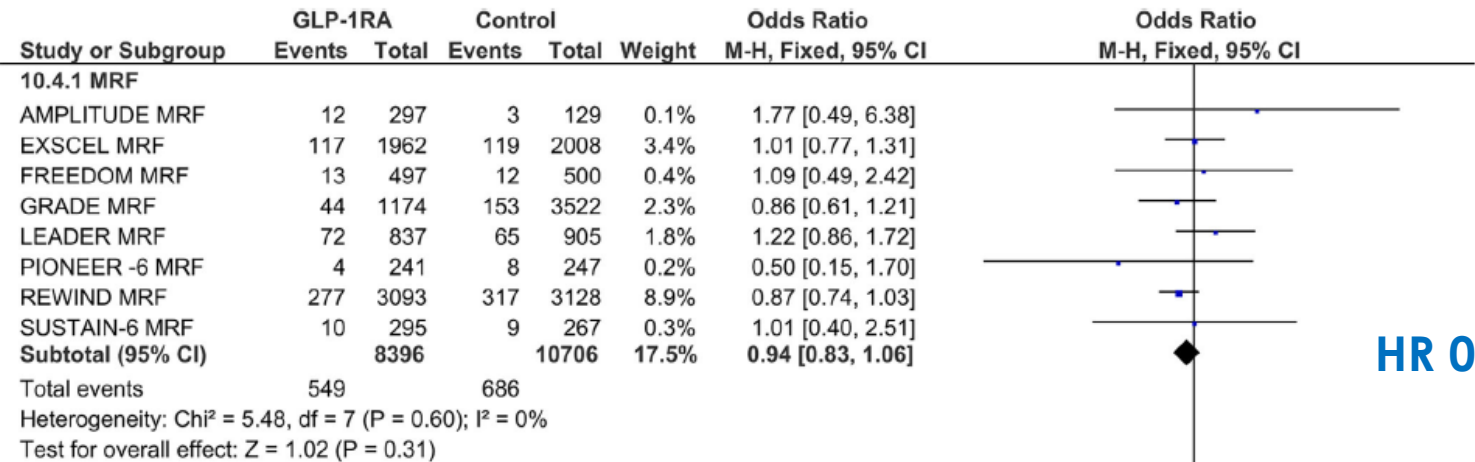
Sténose artérielle > 50%

Ischémie myocardique  
documentée



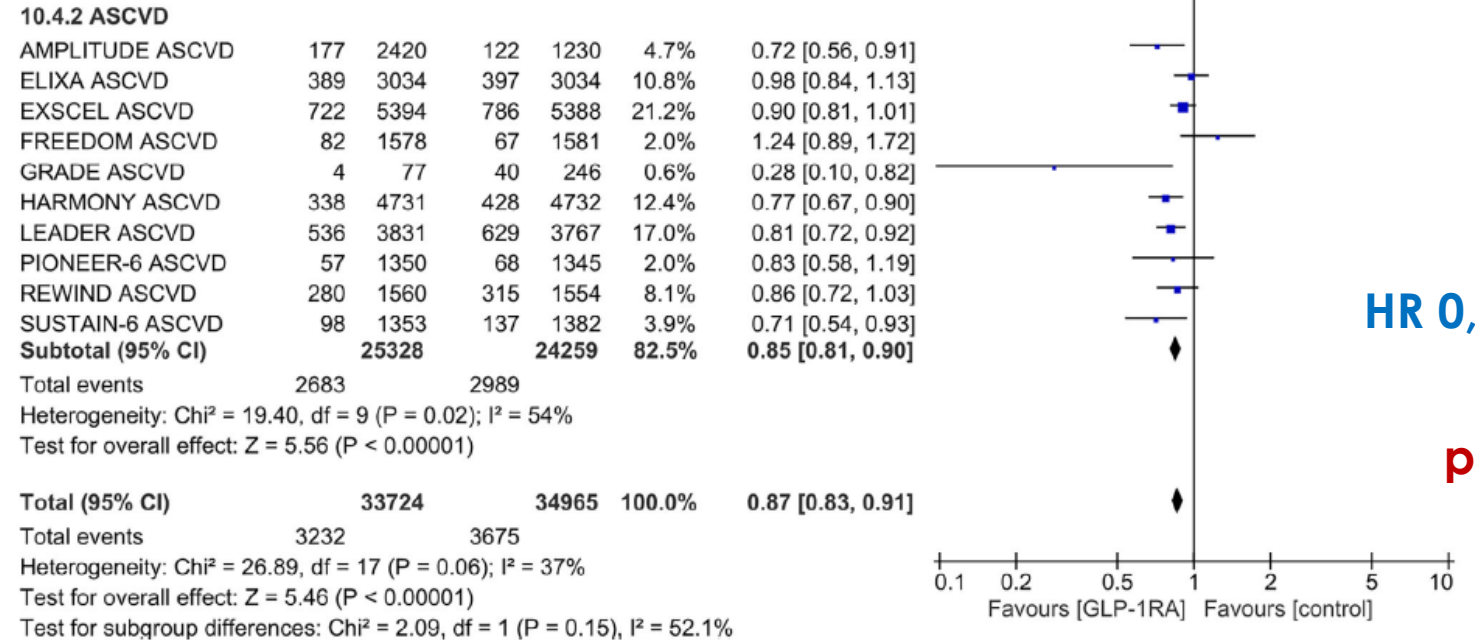
# AR GLP-1 en prévention 'primaire' : les enseignements des CVOTs (MACE-3)

Prévention  
'primaire'



HR 0,94 (IC95% 0,83-1,06)

Prévention  
secondaire



HR 0,85 (IC95% 0,81-0,90)

p interaction = 0,15

# iSGLT2 en prévention primaire : les enseignements des CVOTs (MACE-3)

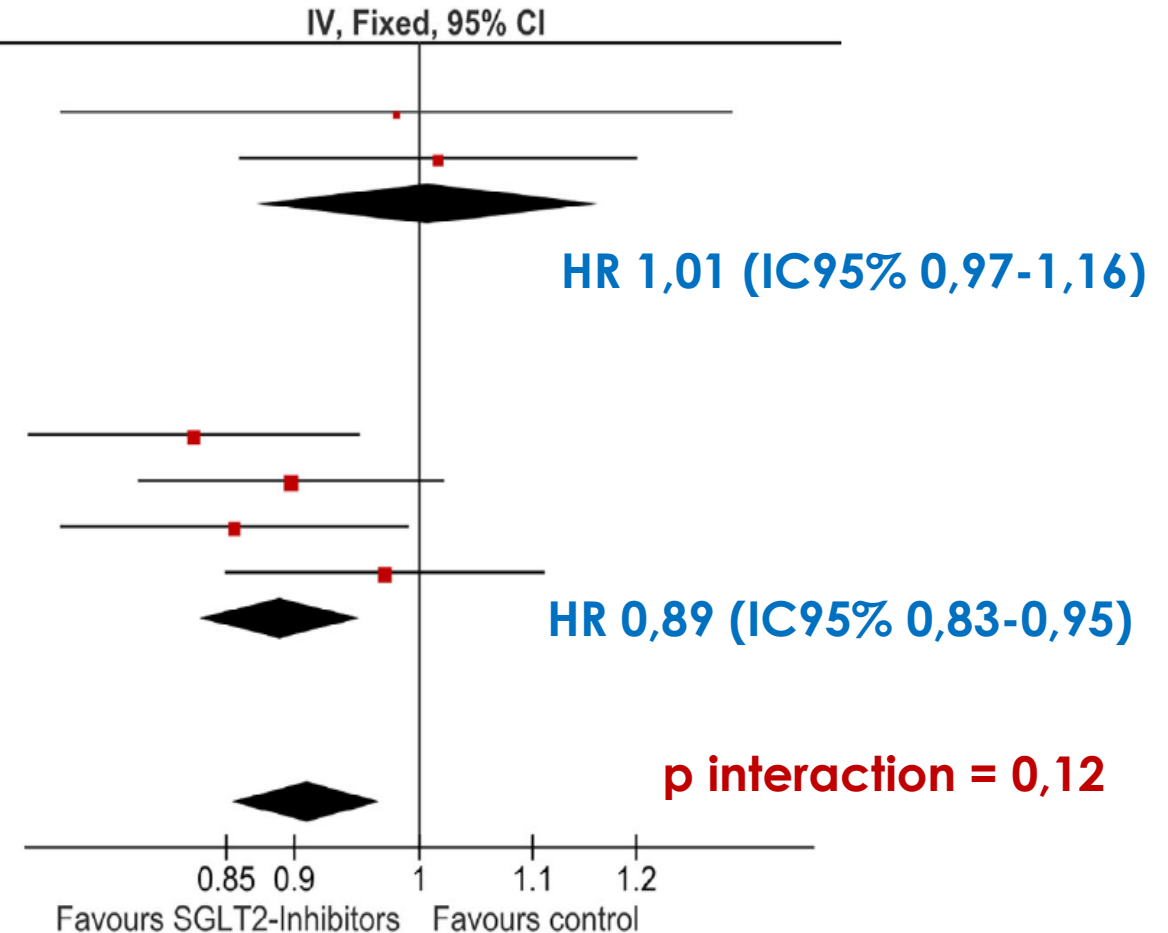
## Prévention primaire

| Study or Subgroup                                                                  | log[]   | SE     | Weight       | IV, Fixed, 95% CI        |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|--------------|--------------------------|
| <b>1.6.1 MRF</b>                                                                   |         |        |              |                          |
| CANVAS MRF                                                                         | -0.0194 | 0.1437 | 4.8%         | 0.98 [0.74, 1.30]        |
| DECLARE MRF                                                                        | 0.0157  | 0.085  | 13.6%        | 1.02 [0.86, 1.20]        |
| <b>Subtotal (95% CI)</b>                                                           |         |        | <b>18.3%</b> | <b>1.01 [0.87, 1.16]</b> |
| Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.04$ , $\text{df} = 1$ ( $P = 0.83$ ); $I^2 = 0\%$ |         |        |              |                          |
| Test for overall effect: $Z = 0.09$ ( $P = 0.93$ )                                 |         |        |              |                          |

## Prévention secondaire

|                                                                                    |         |        |              |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|--------------|--------------------------|
| <b>1.6.2 ASCVD</b>                                                                 |         |        |              |                          |
| CANVAS ASCVD                                                                       | -0.1899 | 0.0707 | 19.6%        | 0.83 [0.72, 0.95]        |
| DECLARE ASCVD                                                                      | -0.108  | 0.0652 | 23.1%        | 0.90 [0.79, 1.02]        |
| EMPA-REG ASCVD                                                                     | -0.1556 | 0.0743 | 17.8%        | 0.86 [0.74, 0.99]        |
| VERTIS-CV ASCVD                                                                    | -0.0291 | 0.0681 | 21.2%        | 0.97 [0.85, 1.11]        |
| <b>Subtotal (95% CI)</b>                                                           |         |        | <b>81.7%</b> | <b>0.89 [0.83, 0.95]</b> |
| Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 3.02$ , $\text{df} = 3$ ( $P = 0.39$ ); $I^2 = 1\%$ |         |        |              |                          |
| Test for overall effect: $Z = 3.39$ ( $P = 0.0007$ )                               |         |        |              |                          |

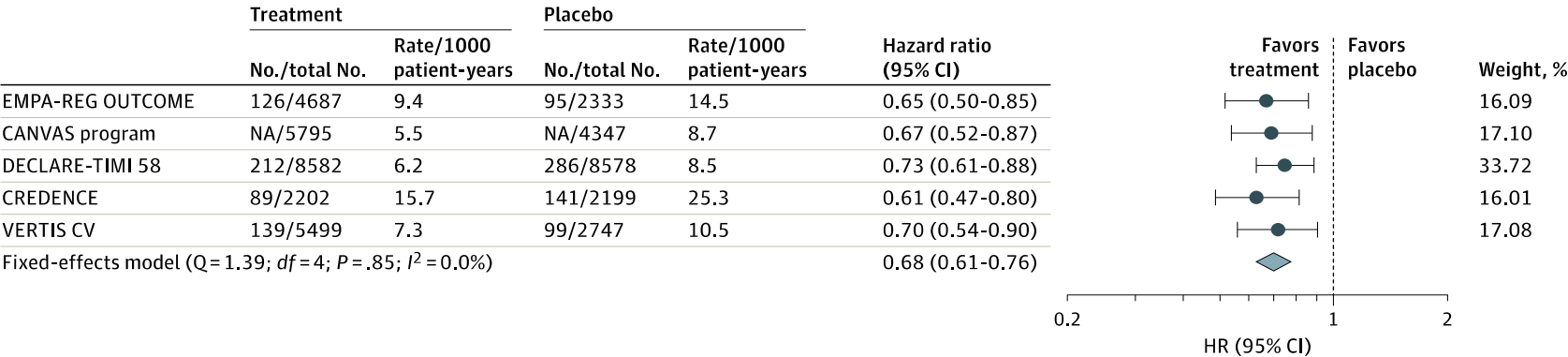
|                                                                                                       |  |  |               |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------|--------------------------|
| <b>Total (95% CI)</b>                                                                                 |  |  | <b>100.0%</b> | <b>0.91 [0.86, 0.97]</b> |
| Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.42$ , $\text{df} = 5$ ( $P = 0.37$ ); $I^2 = 8\%$                    |  |  |               |                          |
| Test for overall effect: $Z = 3.03$ ( $P = 0.002$ )                                                   |  |  |               |                          |
| Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 2.35$ , $\text{df} = 1$ ( $P = 0.12$ ), $I^2 = 57.5\%$ |  |  |               |                          |



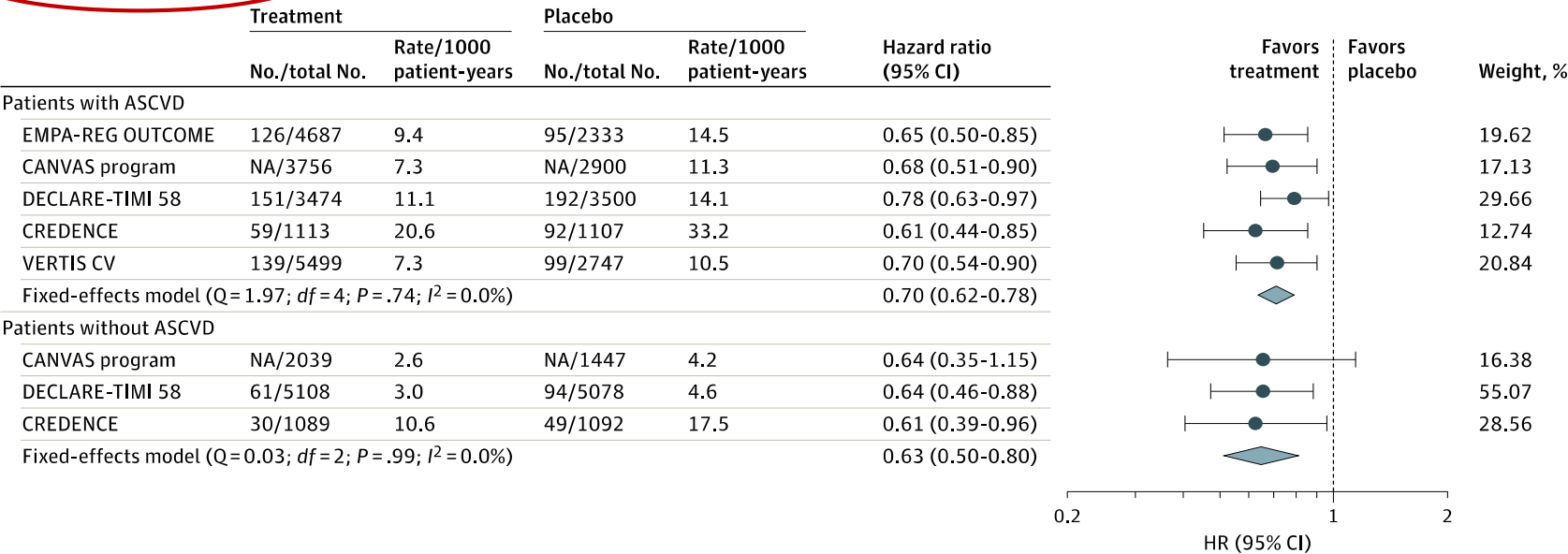
# iSGLT2 en prévention primaire : les enseignements des grands essais (HHF)

Figure 3. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Hospitalization for Heart Failure

**A** Overall HHF



**B** HHF by ASCVD status



Prévention  
primaire

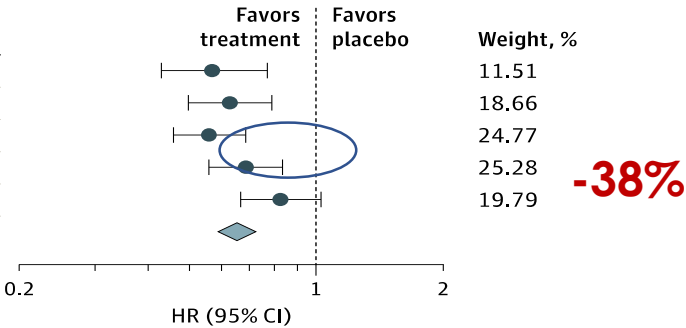
Prévention  
secondaire

# iSGLT2 en prévention primaire : les enseignements des grands essais (composite renal outcome)

Figure 4. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Kidney-Related Outcomes

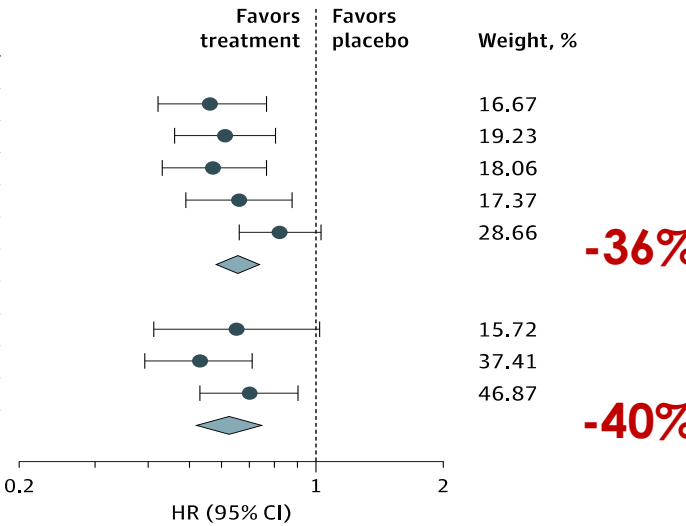
**A** Overall kidney outcomes

|                                                                         | Treatment     |                         | Placebo       |                         | Hazard ratio (95% CI) |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------|
|                                                                         | No./total No. | Rate/1000 patient-years | No./total No. | Rate/1000 patient-years |                       |
| EMPA-REG OUTCOME                                                        | 81/4645       | 6.3                     | 71/2323       | 11.5                    | 0.54 (0.40-0.75)      |
| CANVAS program                                                          | NA/5795       | 5.5                     | NA/4347       | 9.0                     | 0.60 (0.47-0.77)      |
| DECLARE-TIMI 58                                                         | 127/8582      | 3.7                     | 238/8578      | 7.0                     | 0.53 (0.43-0.66)      |
| CREDENCE                                                                | 153/2202      | 27.0                    | 224/2199      | 40.4                    | 0.66 (0.53-0.81)      |
| VERTIS CV                                                               | 175/5499      | 9.3                     | 108/2747      | 11.5                    | 0.81 (0.64-1.03)      |
| Fixed-effects model (Q = 7.96; df = 4; P = .09; I <sup>2</sup> = 49.7%) |               |                         |               |                         | 0.62 (0.56-0.70)      |



**B** Kidney outcomes by ASCVD status

|                                                                         | Treatment     |                            | Placebo       |                            | Hazard ratio<br>(95% CI) |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|--------------------------|
|                                                                         | No./total No. | Rate/1000<br>patient-years | No./total No. | Rate/1000<br>patient-years |                          |
| Patients with ASCVD                                                     |               |                            |               |                            |                          |
| EMPA-REG OUTCOME                                                        | 81/4645       | 6.3                        | 71/2323       | 11.5                       | 0.54 (0.40-0.75)         |
| CANVAS program                                                          | NA/3756       | 6.4                        | NA/2900       | 10.5                       | 0.59 (0.44-0.79)         |
| DECLARE-TIMI 58                                                         | 65/3474       | 4.7                        | 118/3500      | 8.6                        | 0.55 (0.41-0.75)         |
| CREDENCE                                                                | 69/1113       | 24.1                       | 102/1107      | 36.5                       | 0.64 (0.47-0.87)         |
| VERTIS CV                                                               | 175/5499      | 9.3                        | 108/2747      | 11.5                       | 0.81 (0.64-1.03)         |
| Fixed-effects model (Q = 6.09; df = 4; P = .19; I <sup>2</sup> = 34.4%) |               |                            |               |                            | 0.64 (0.56-0.72)         |
| Patients without ASCVD                                                  |               |                            |               |                            |                          |
| CANVAS program                                                          | NA/2039       | 4.1                        | NA/1447       | 6.6                        | 0.63 (0.39-1.02)         |
| DECLARE-TIMI 58                                                         | 62/5108       | 3.0                        | 120/5078      | 5.9                        | 0.51 (0.37-0.69)         |
| CREDENCE                                                                | 84/1089       | 29.9                       | 122/1092      | 44.3                       | 0.68 (0.51-0.89)         |
| Fixed-effects model (Q = 1.86; df = 2; P = .40; I <sup>2</sup> = 0.0%)  |               |                            |               |                            | 0.60 (0.50-0.73)         |

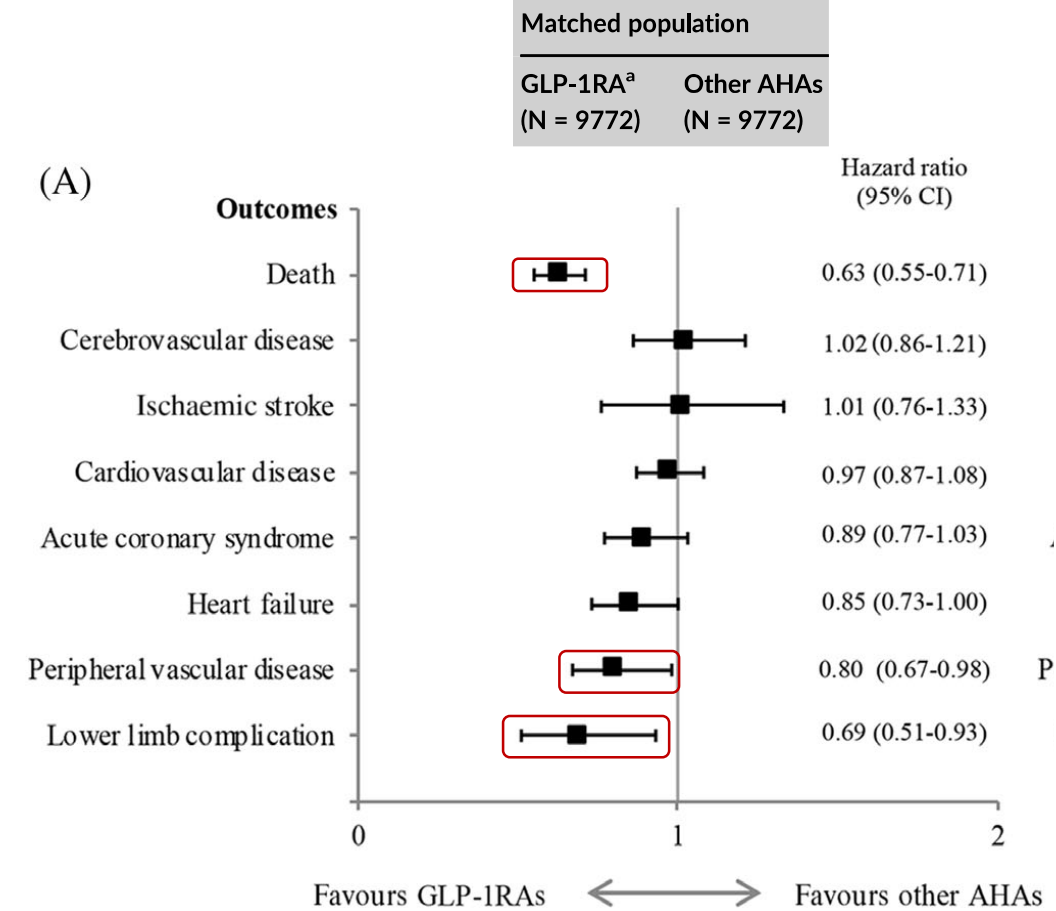
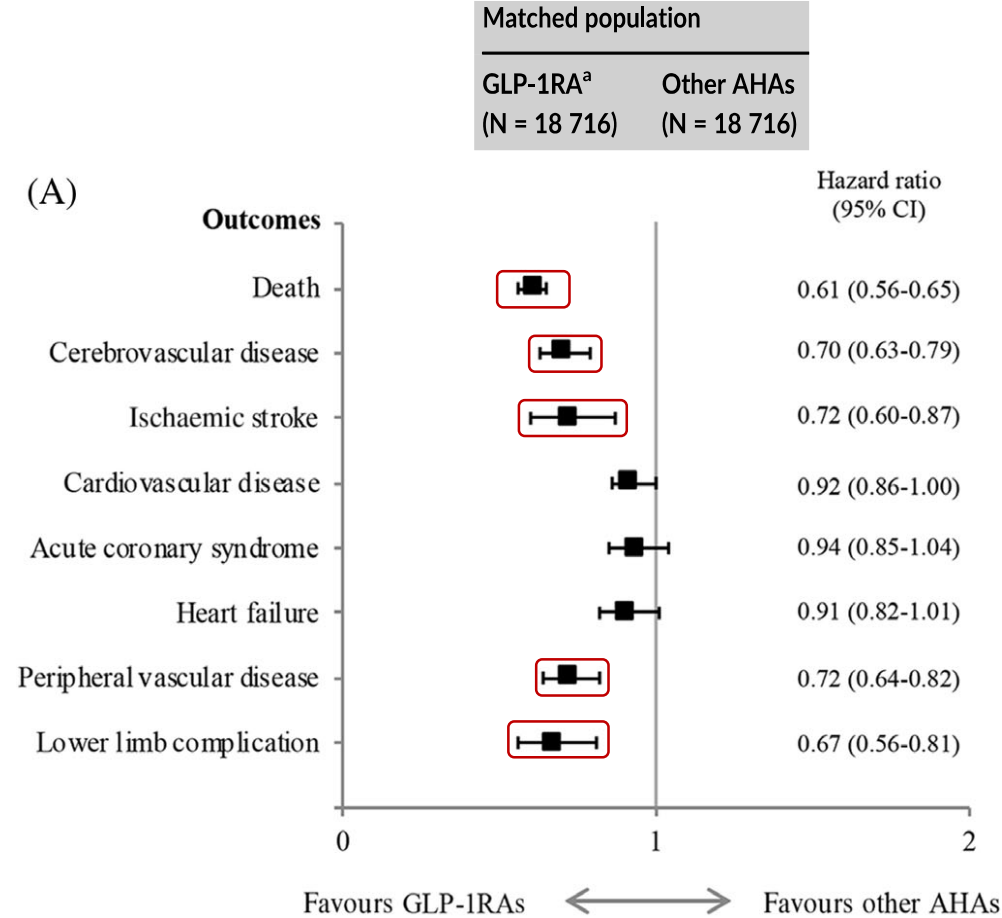


Prévention  
primaire

Prévention  
secondaire

# AR GLP-1 en prévention primaire : les enseignements des études de ‘vraie vie’

Deux cohortes italiennes, prévention primaire 88%

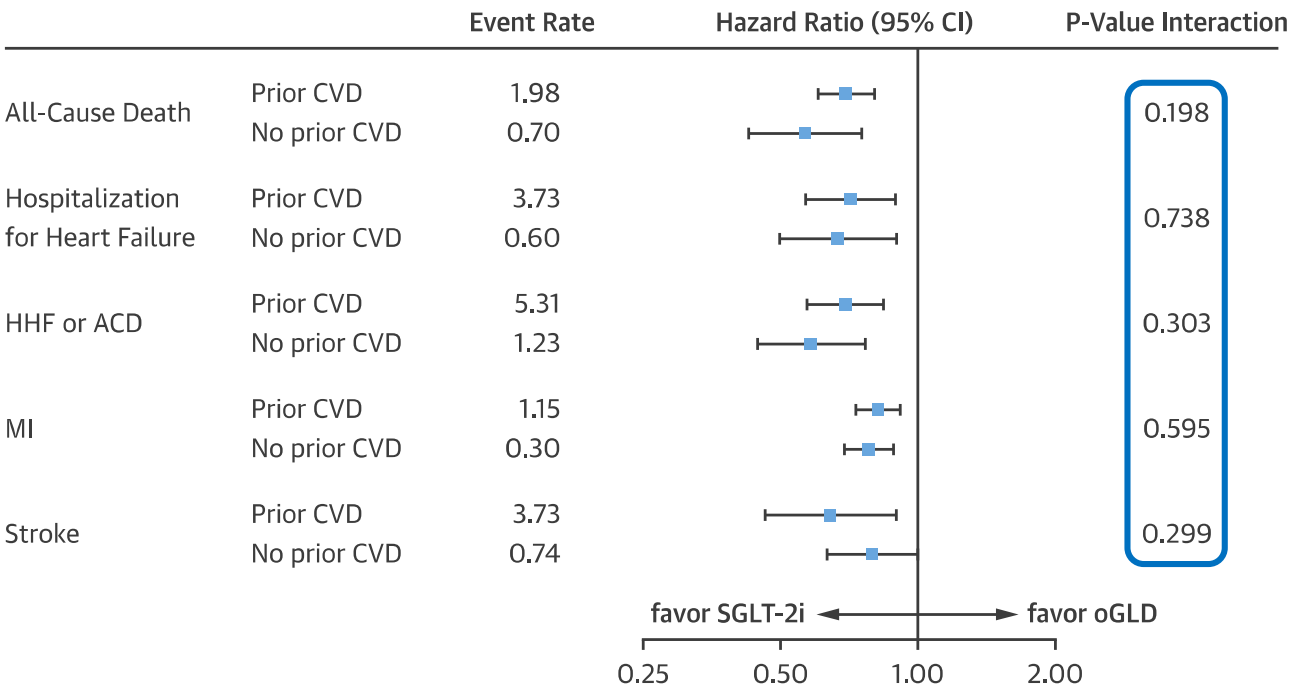


# iSGLT2 en prévention primaire : les enseignements des études de ‘vraie vie’

## CVD REAL 2

**OBJECTIVES** The purpose of this study was to examine a broad range of CV outcomes in patients initiated on SGLT-2i versus other glucose-lowering drugs (oGLDs) across 6 countries in the Asia Pacific, the Middle East, and North American regions.

**FIGURE 3 Outcomes in Subgroups of Patients With and Without Established Cardiovascular Disease at Baseline for All 5 Outcomes (Intent-to-Treat, Adjusted Analysis)**

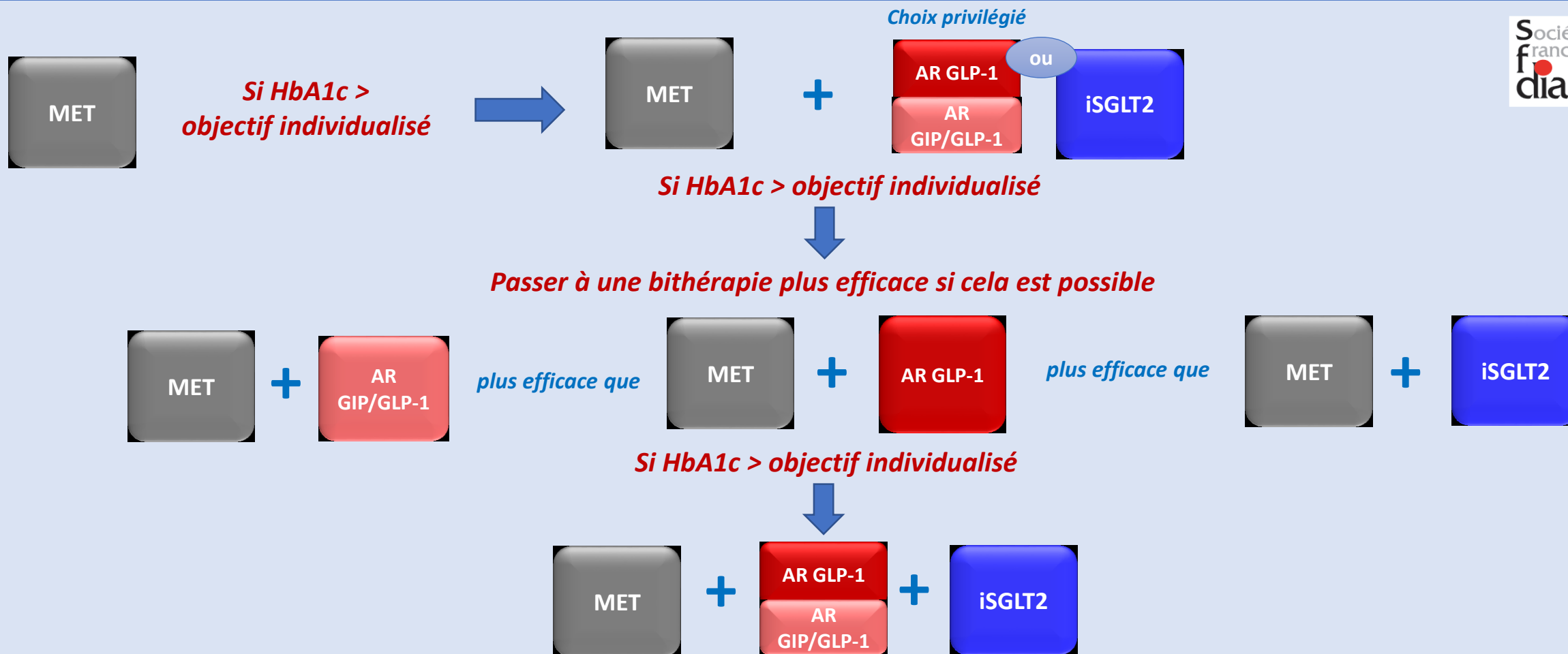


Hazard ratio (95% confidence interval [CI]) for ACD: prior CVD: 0.70 (95% CI: 0.60 to 0.80), no prior CVD: 0.57 (95% CI: 0.43 to 0.75). ACD = all-cause death; CVD = cardiovascular disease; HHF = hospitalization for heart failure; MI = myocardial infarction; other abbreviations as in [Figure 2](#).

n= 235 064 T2D  
x 2

Prior CVD 27%

# Stratégie thérapeutique chez la personne en situation d'obésité ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ )



Une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose en cas de maladie athéromateuse avérée, insuffisance cardiaque et/ou maladie rénale chronique (niveau de preuve élevé) et est conseillée chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (niveau de preuve modéré).



# Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2

Octobre 2022

Au total, à l'issue de ce rapport, l'indication de la CM apparaît alors comme la suivante :

« La chirurgie métabolique peut être proposée aux patients atteints de diabète de type 2 et qui présentent une obésité de grade I (IMC compris entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>) lorsque les objectifs glycémiques individualisés ne sont pas atteints, malgré une prise en charge médicale, notamment diabétologique et nutritionnelle, incluant aussi une activité physique adaptée, bien conduite selon les recommandations de bonne pratique actuelles, pendant au moins douze mois.

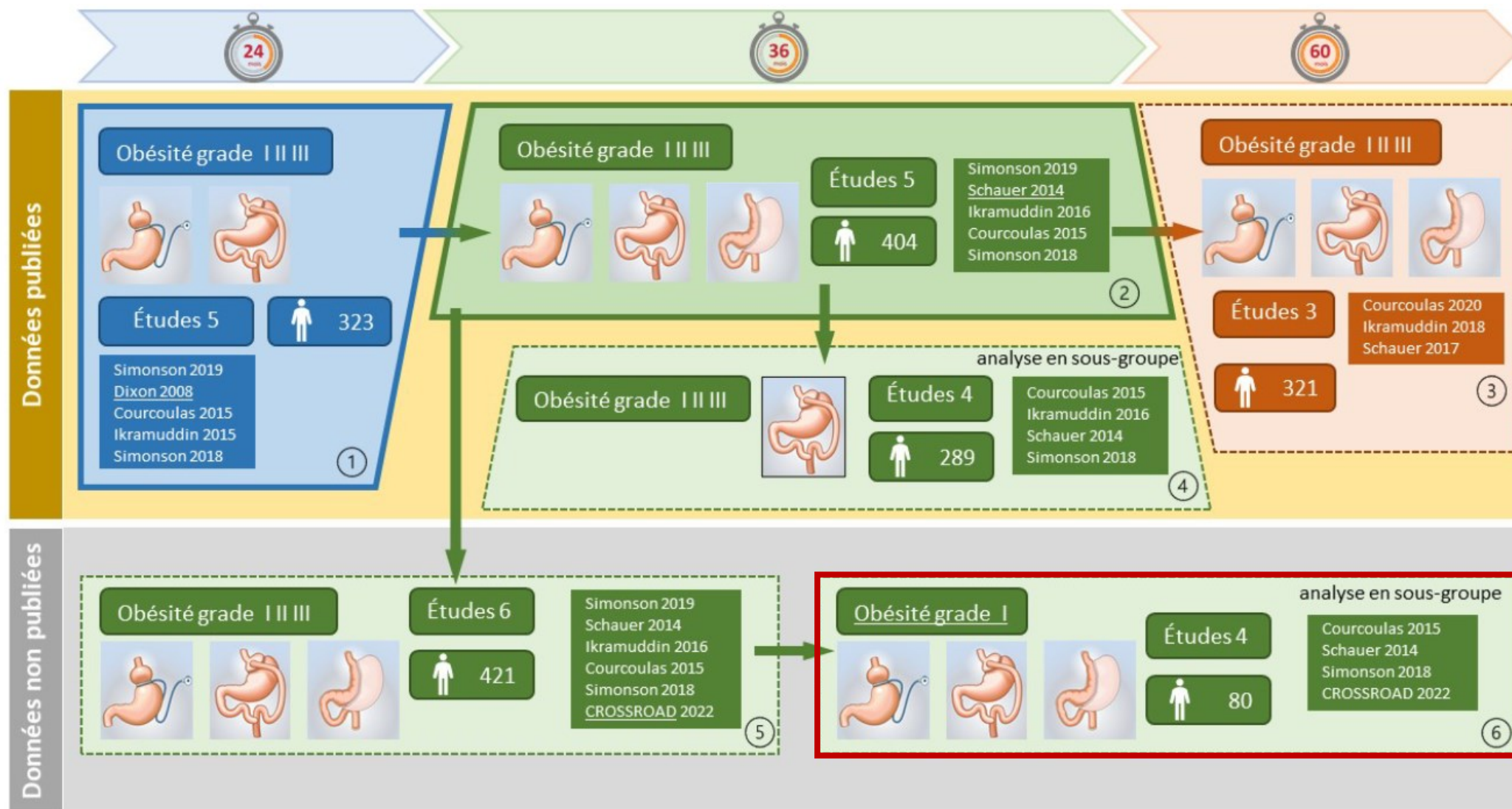
La décision est prise avec le patient et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire incluant un diabétologue.

Les techniques : l'anneau périgastrique ajustable (LAGB), la gastrectomie longitudinale (SG), le court-circuit gastrojéjunal de Roux-en-Y (RYGB) peuvent être proposées. Il n'y a pas à ce stade d'élément qui permettrait de privilégier une de ces trois techniques.

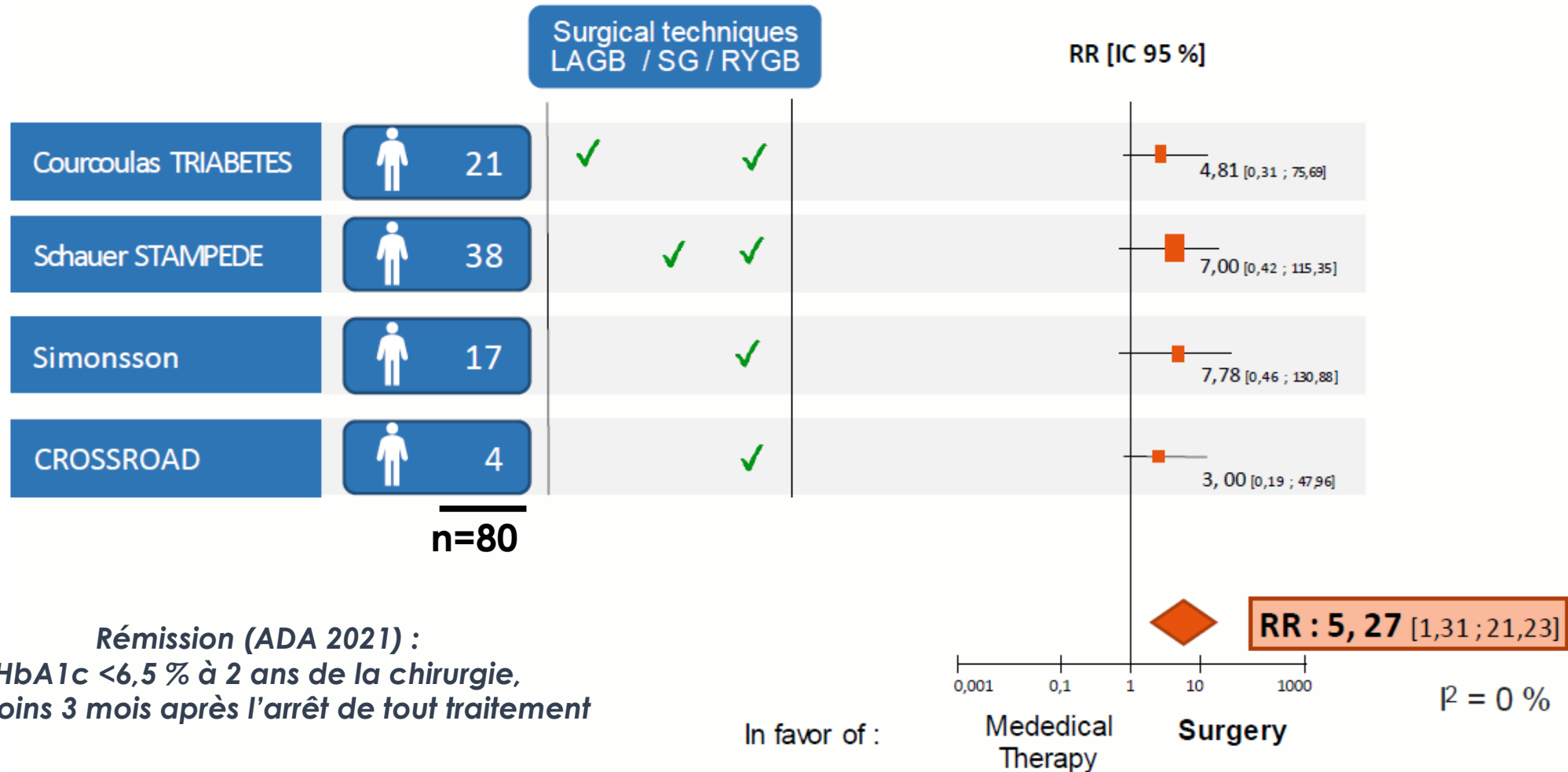
Les contre-indications de la chirurgie bariatrique et de la chirurgie métabolique sont les mêmes ».

La préparation, la réalisation et le suivi de la CM pour les patients atteints de DT2 et d'obésité de grade I sont les mêmes que pour la CB pour les patients atteints de DT2 et d'obésité de grade II ou III. Dans ce parcours du patient, la place du médecin-traitant est essentielle et il doit être associé dès que l'intervention de chirurgie métabolique est évoquée.

# Il n'existe aucun RCT spécifique aux patients DT2 avec obésité de grade I



# Méta-analyse sur données individuelles transmises par les auteurs : rémission à 36 mois



# Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2

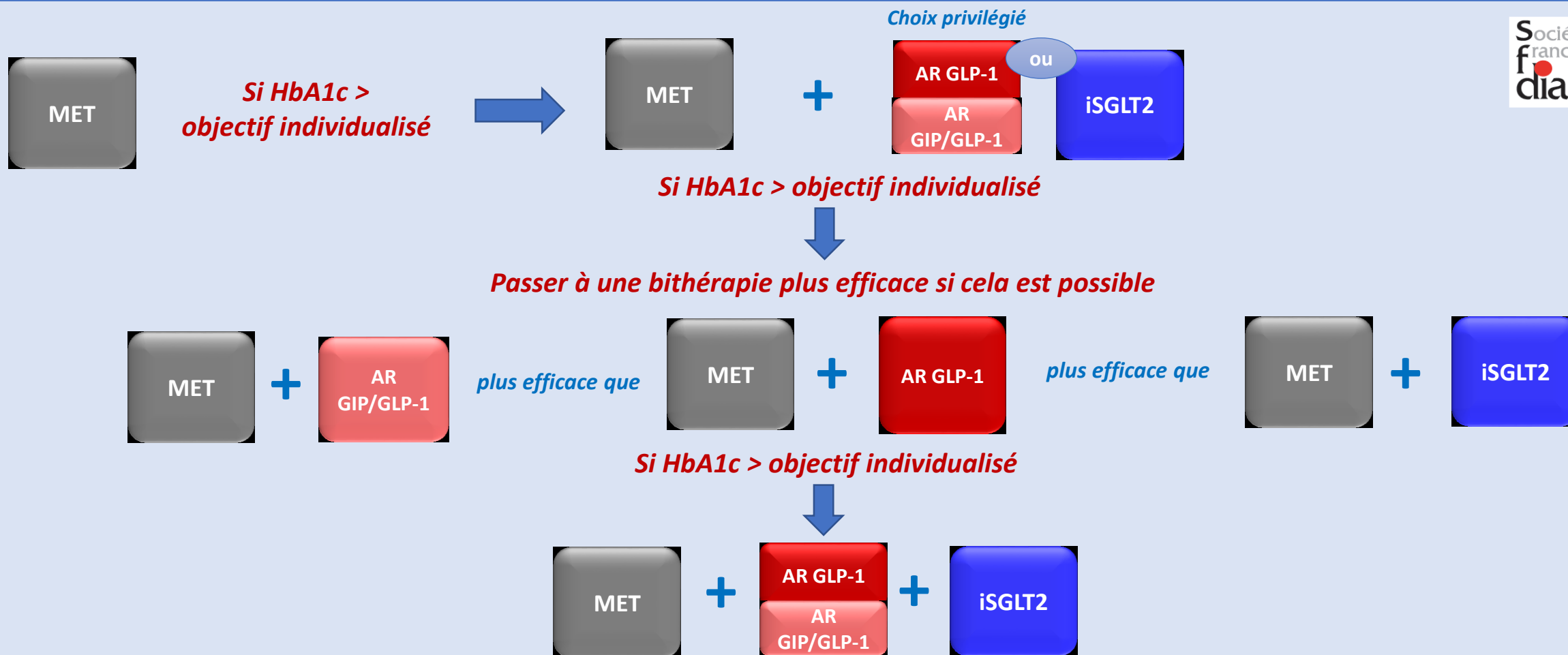
## Informer les patients

L'information à apporter aux patients doit particulièrement aborder les points suivants :

- les rémissions du DT2 sont observées à trois ans dans 30 à 40 % des cas ;
- la rémission du DT2 peut ne pas être définitive et les patients peuvent, après plusieurs mois ou années, avoir besoin à nouveau d'antidiabétiques ;
- le suivi du dépistage des complications micro- et macro-angiopathiques devra être poursuivi ;
- il y a d'autres bénéfices que la rémission du DT2, tels que la désescalade thérapeutique, la perte de poids, la résolution d'autres comorbidités... ;
- il devra pouvoir bénéficier et s'astreindre à un suivi à vie après chirurgie métabolique.

Les patients doivent recevoir, en plus de ces points particuliers listés ci-dessus, les mêmes informations que celles données pour la CB.

# Stratégie thérapeutique chez la personne en situation d'obésité ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ )



**Chirurgie bariatrique / métabolique envisageable (en l'absence de contre-indication et dans le cadre de la décision médicale partagée) :**

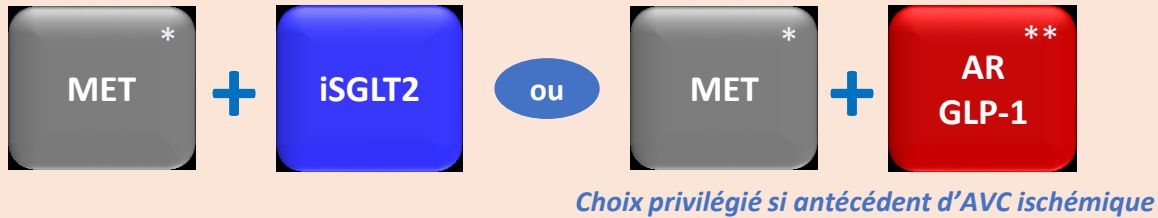
- si  $\text{IMC} \geq 35\text{kg/m}^2$ , au cas par cas, quels que soient le taux d'HbA1c et les traitements anti-hyperglycémiants en cours
- si  $\text{IMC}$  entre 30 et  $34,9\text{kg/m}^2$  : au cas par cas, si HbA1c > objectif individualisé malgré prise en charge bien conduite incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1

Une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose en cas de maladie athéromateuse avérée, insuffisance cardiaque et/ou maladie rénale chronique (niveau de preuve élevé) et est conseillée chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (niveau de preuve modéré).

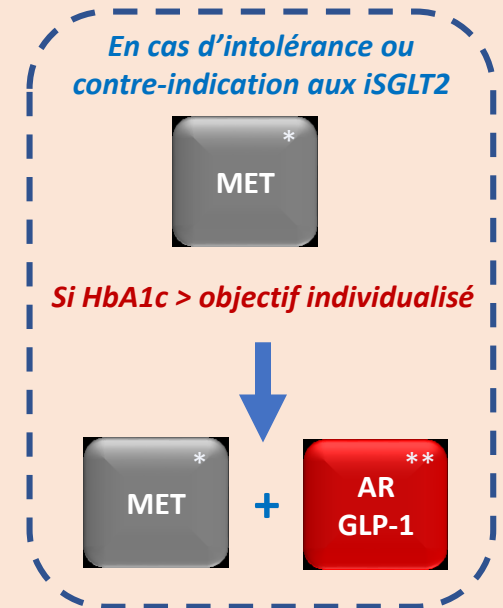
# Maladie athéromateuse avérée, maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque

*Bithérapie d'emblée, quel que soit le taux d'HbA1c*

*Maladie athéromateuse avérée*



*Maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque*



*Si HbA1c > objectif individualisé*



\* Ne pas utiliser la metformine en cas : d'insuffisance cardiaque décompensée (Stade IV NYHA), d'insuffisance rénale sévère ( $DFG < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) et en phase aiguë d'IDM ou d'AVC

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 devront être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ( $FEVG < 40\%$ )

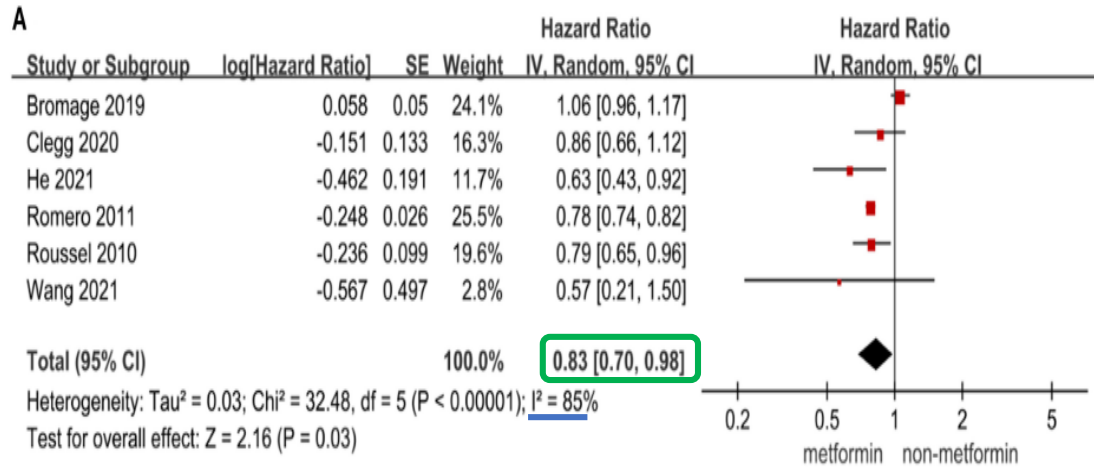
## Proportion of patients on metformin at baseline in CVOTs including only T2D patients

| CVOT             | Patients on metformin at baseline (%) |
|------------------|---------------------------------------|
| <b>GLP-1 RA</b>  |                                       |
| LEADER           | 76,5%                                 |
| SUSTAIN-6        | 73,2%                                 |
| REWIND           | 81,2%                                 |
| HARMONY-OUTCOMES | 73,5%                                 |
| AMPLITUDE-O      | 73,2%                                 |
|                  |                                       |
| <b>SGLT2i</b>    |                                       |
| EMPA-REG OUTCOME | 74,0%                                 |
| CANVAS           | 77,2%                                 |
| DECLARE-TIMI 58  | 82,0%                                 |
| VERTIS-CV        | 76,3%                                 |
| CREDENCE (CKD)   | 57,8%                                 |

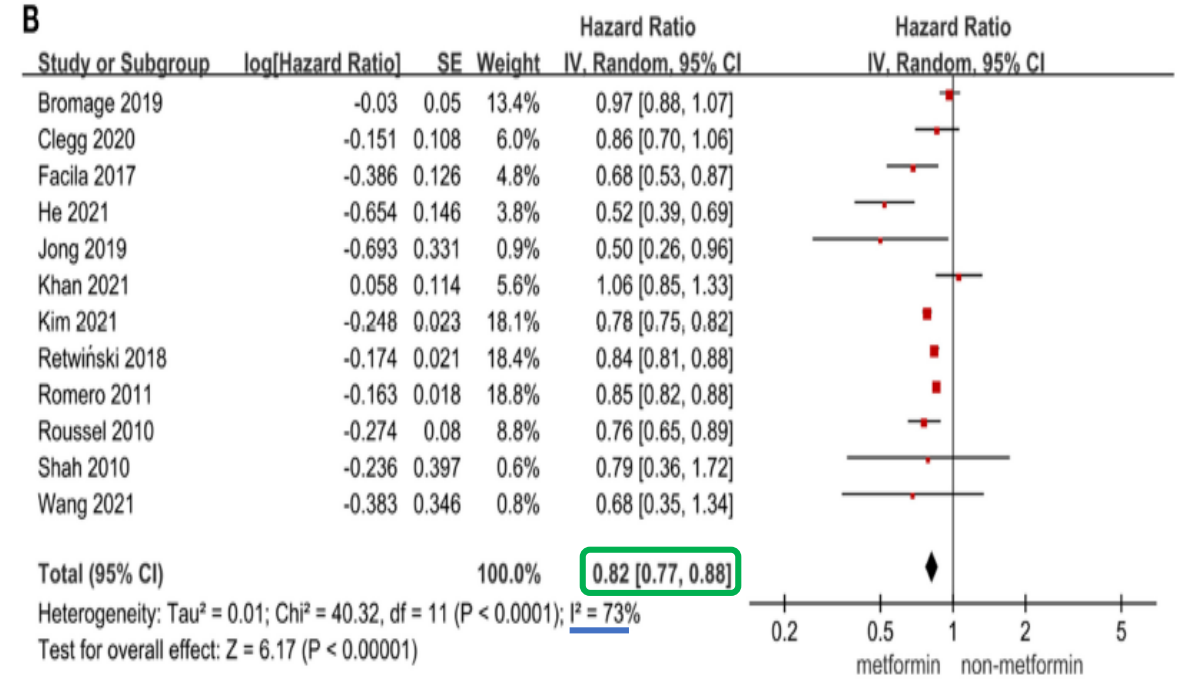


# Effect of metformin on all-cause mortality and MACE: an meta-analysis of observational studies

## Cardiovascular mortality



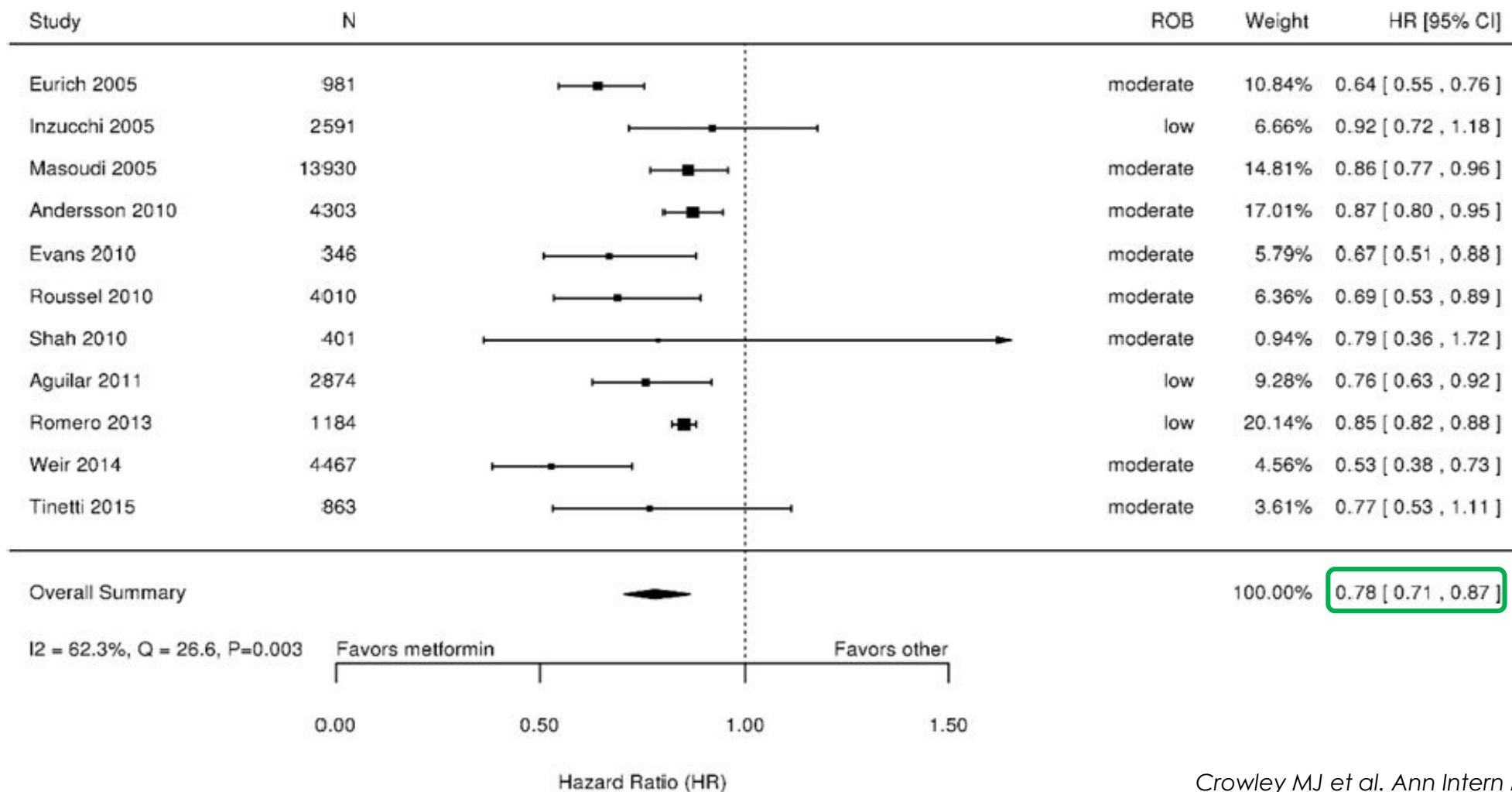
## All-cause mortality



**MACE, stroke, AMI, heart failure : NS**

# Meta-analysis of observational studies among patients with congestive HF using treatment regimens including vs not including metformin

## All-cause mortality

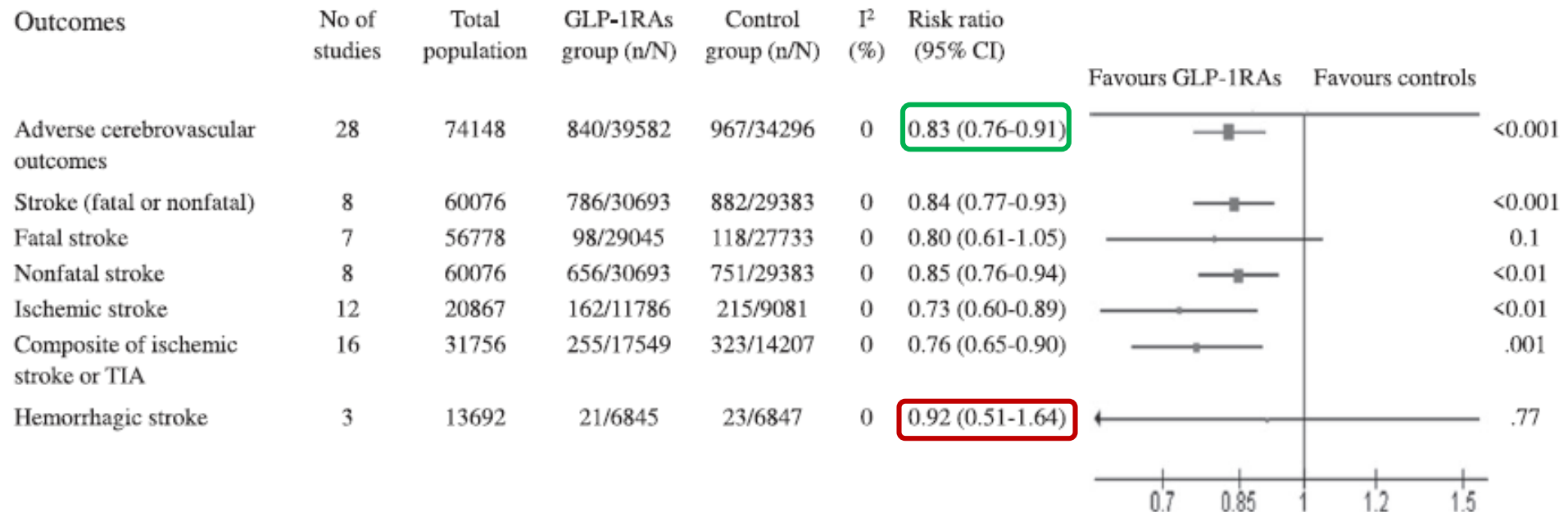


Crowley MJ et al. Ann Intern Med 2017;166:191-200

# AR GLP-1 : un bénéfice particulier sur le risque d'AVC ischémique ?

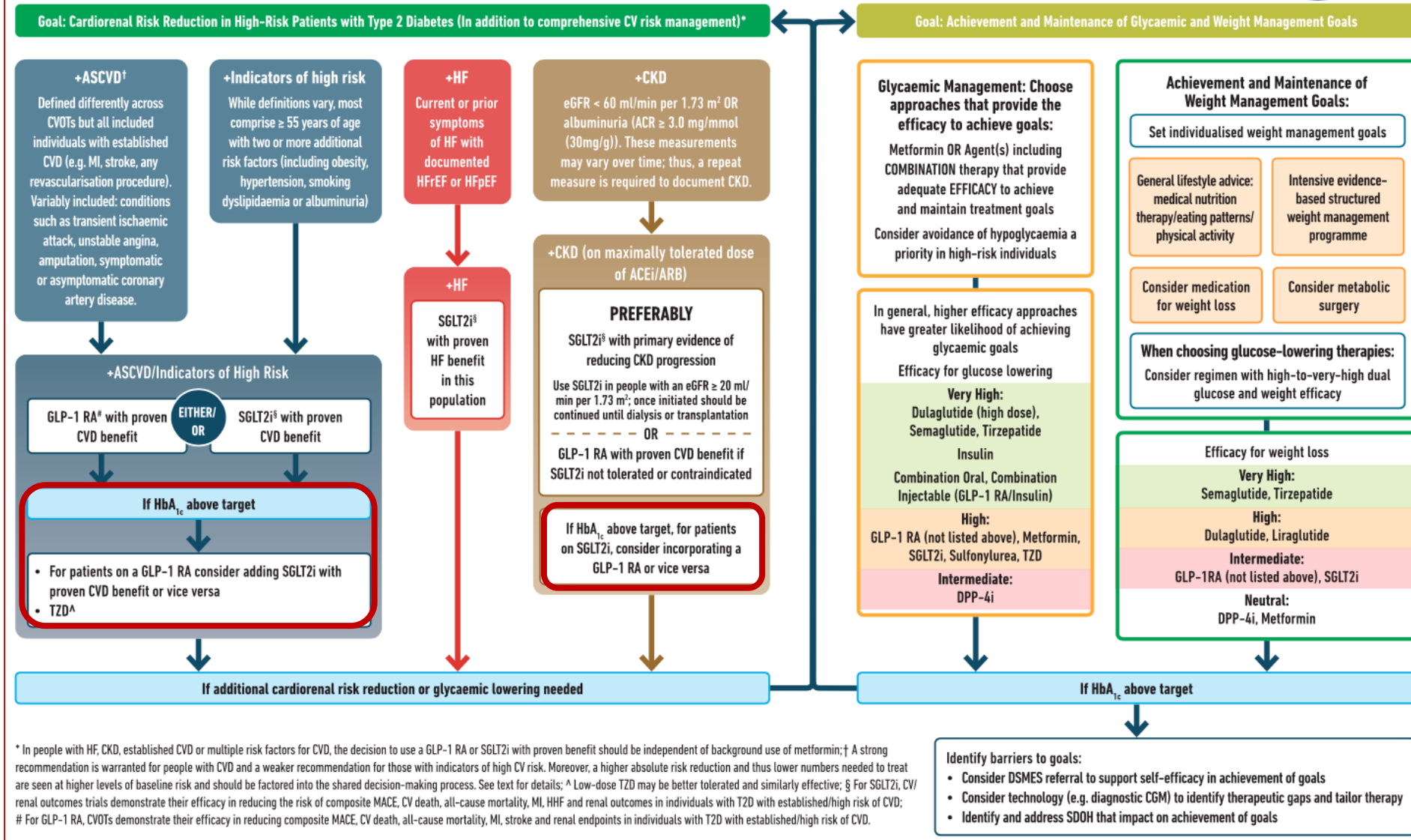
## GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

We identified 28 RCTs involving 74 148 patients



# USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



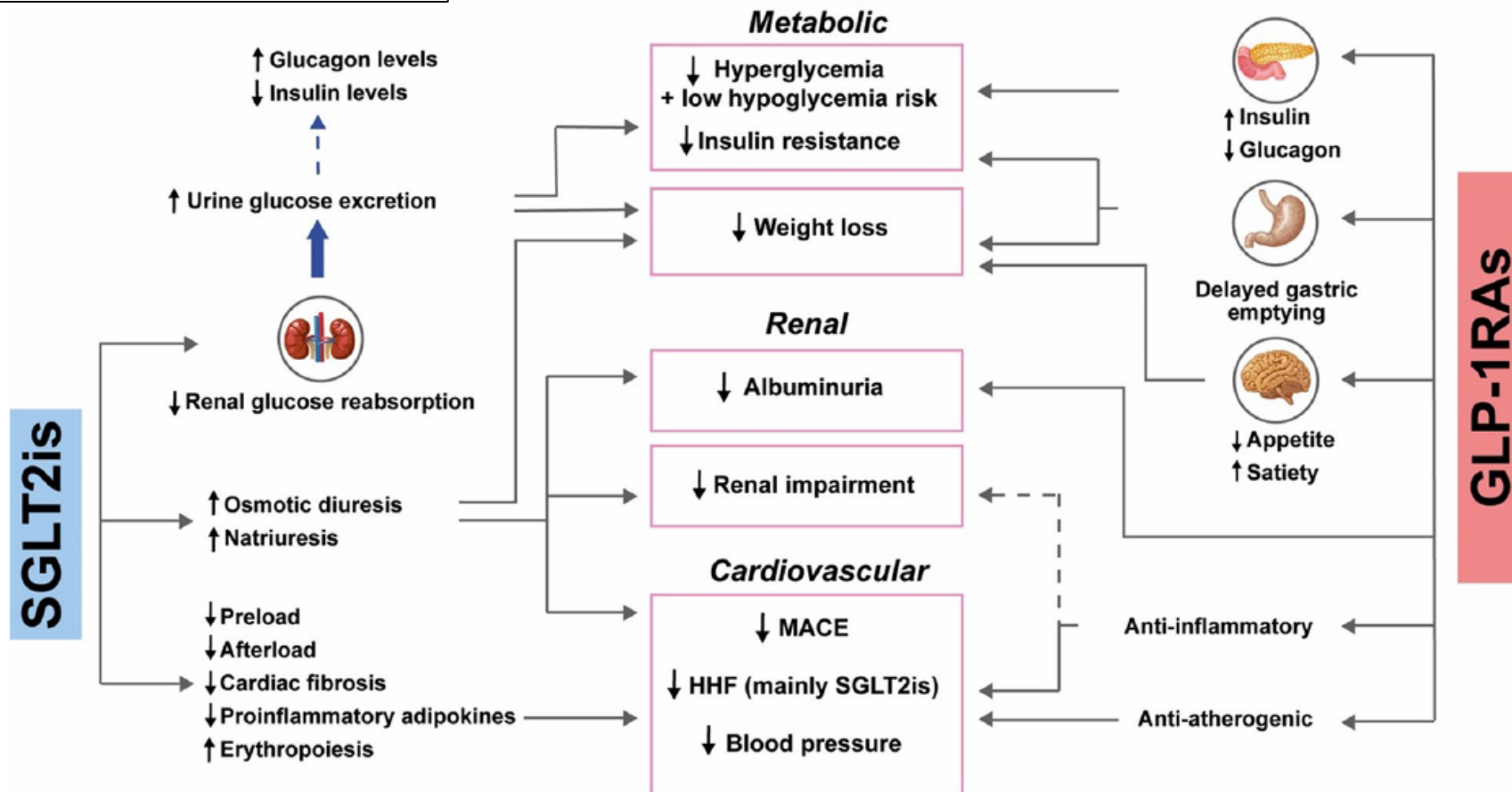
# Association AR GLP-1 + iSGLT2 : un rationnel séduisant

REVIEW

Open Access

Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Pierre Gourdy<sup>1,2\*</sup>, Patrice Darmon<sup>3</sup>, François Dievart<sup>4</sup>, Jean-Michel Halimi<sup>5,6</sup> and Bruno Guerci<sup>7</sup>



## Effets métaboliques de l'association AR GLP-1 + iSGLT2 : méta-analyse des RCTs

| Outcome                                                                         | Compared to GLP-1RAs alone      |            | Compared to SGLT2is alone      |            |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
|                                                                                 | WMD (95% CI)                    | Nb of RCTs | WMD (95% CI)                   | Nb of RCTs |
| Meta-analysis by Mantsiou et al. [57] of 7 RCTs including 1913 adults with T2DM |                                 |            |                                |            |
| HbA1c reduction                                                                 | − 0.61% (− 1.09% to − 0.14%)    | 4          | − 0.85% (− 1.19% to − 0.52%)   | 6          |
| Body weight loss                                                                | − 2.59 kg (− 3.68 to − 1.51 kg) | 3          | − 1.46 kg (− 2.94 to 0.03 kg)  | 5          |
| SBP reduction                                                                   | − 4.13 mmHg (− 7.28 to − 0.99)  | 4          | − 2.66 mmHg (− 5.26 to − 0.06) | 6          |

- **HbA1c** : effet supplémentaire mais non additif
- **Perte de poids** : effet additif
- **Diminution de la pression artérielle systolique** : effet synergique
- **Profil de tolérance** : profil attendu avec chacune des deux classes

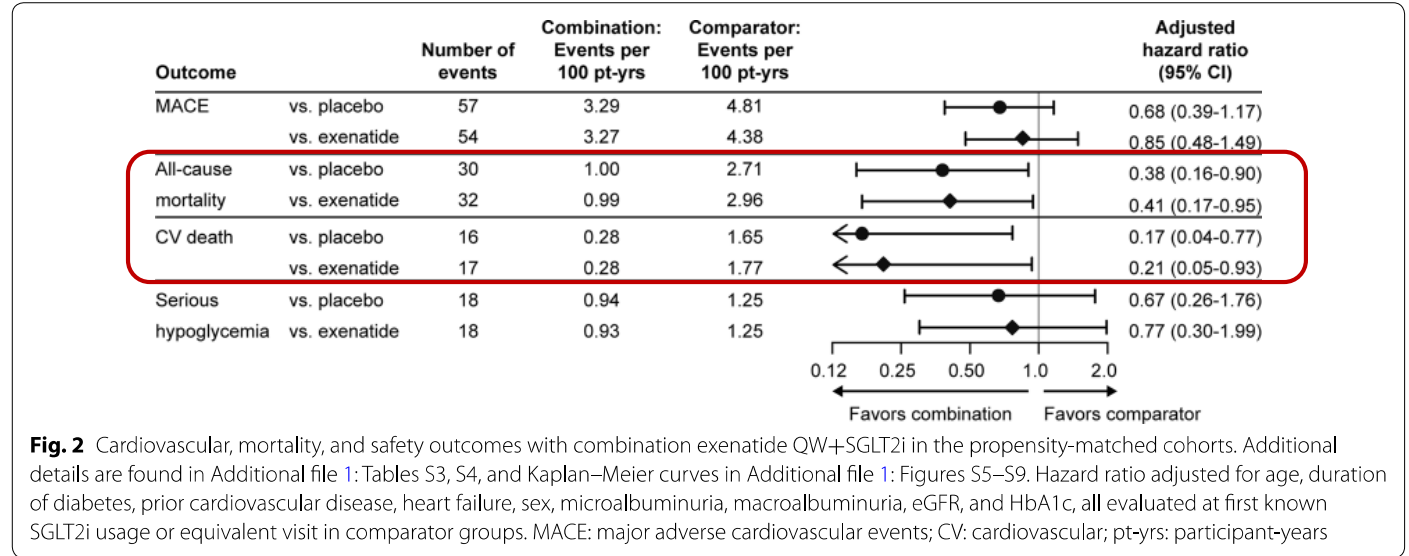


# Effets cardiovasculaires de l'association AR GLP-1 + iSGLT2 : analyse post-hoc de l'étude EXSCEL

Bras exénatide retard (EXE) : ajout d'un iSGLT2 au cours de l'étude chez 8,7% des patients (n= 645)

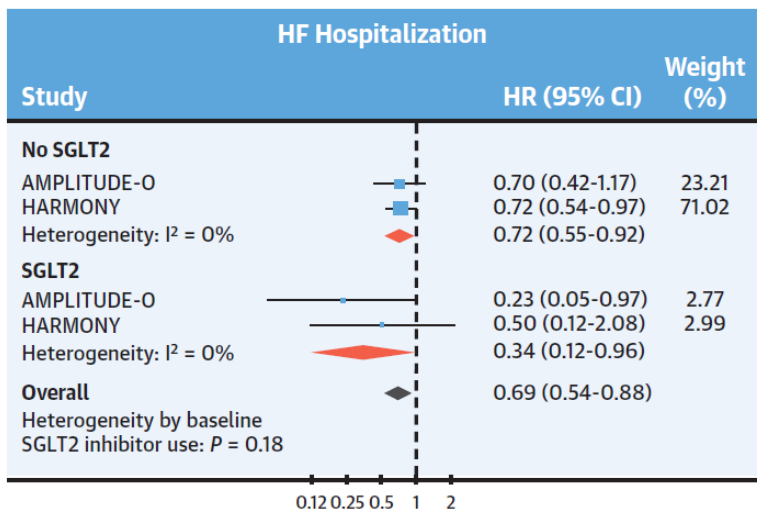
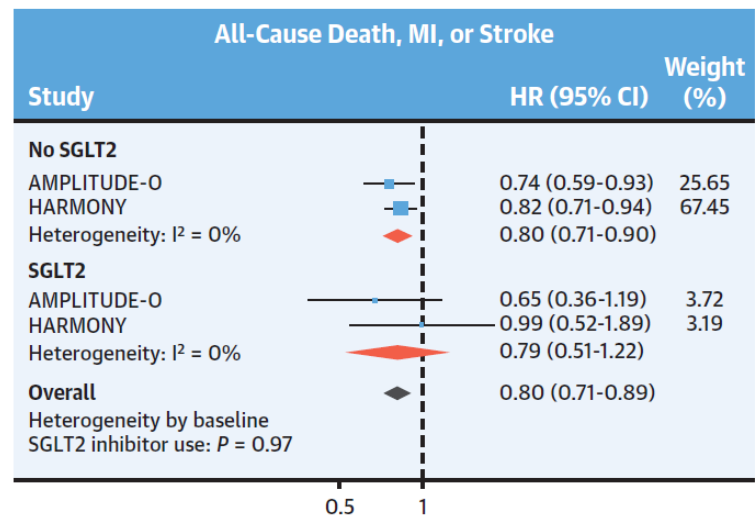
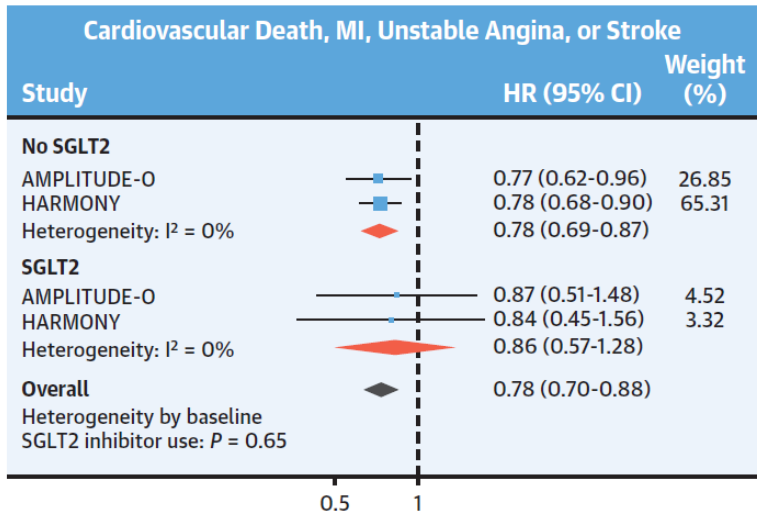
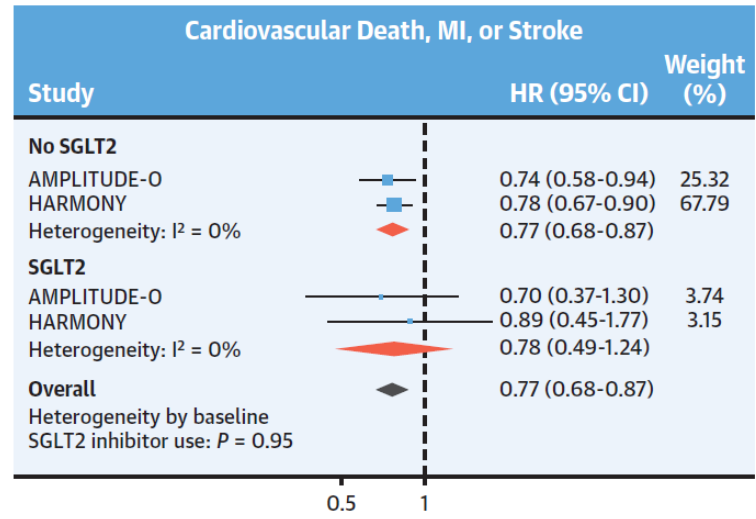
## Patients EXE + iSGLT2 appariés selon un score de propension à des patients

1. PBO sans iSGLT2 (n= 572 par groupe)
2. EXE sans iSGLT2 (n= 575 par groupe)





# Effets cardiovasculaires de l'association AR GLP-1 + iSGLT2 : analyse post-hoc des études AMPLITUDE-O (efpeglenatide) et HARMONY (albiglutide)



CV effects of GLP-1RA observed irrespective of background SGLT2i treatment

**PERSPECTIVES**

**COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL SKILLS:** In patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, treatment with GLP-1 receptor agonists reduces cardiovascular events independently of treatment with SGLT2 inhibitors, supporting combination therapy.

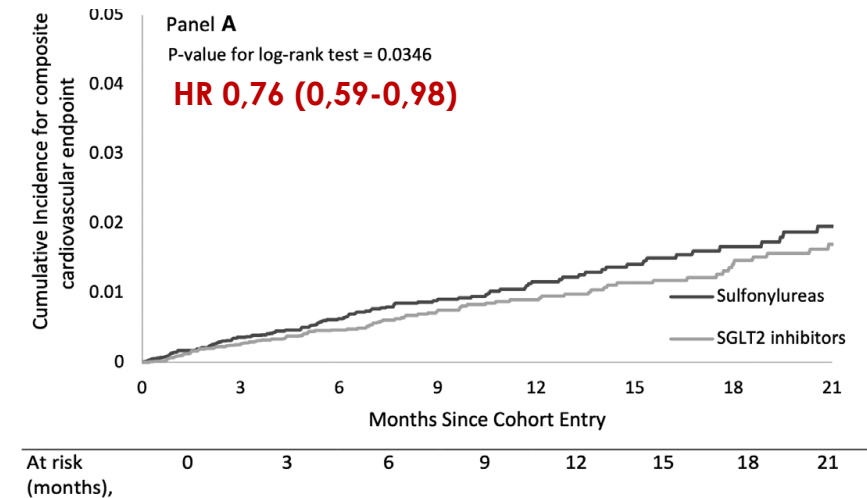
**TRANSLATIONAL OUTLOOK:** Randomized trials are needed to evaluate the potential advantages and disadvantages of combining GLP-1 receptor agonists with SGLT2 inhibitors.

# iSGLT2 + AR GLP-1 : les enseignements des études de 'vraie vie'

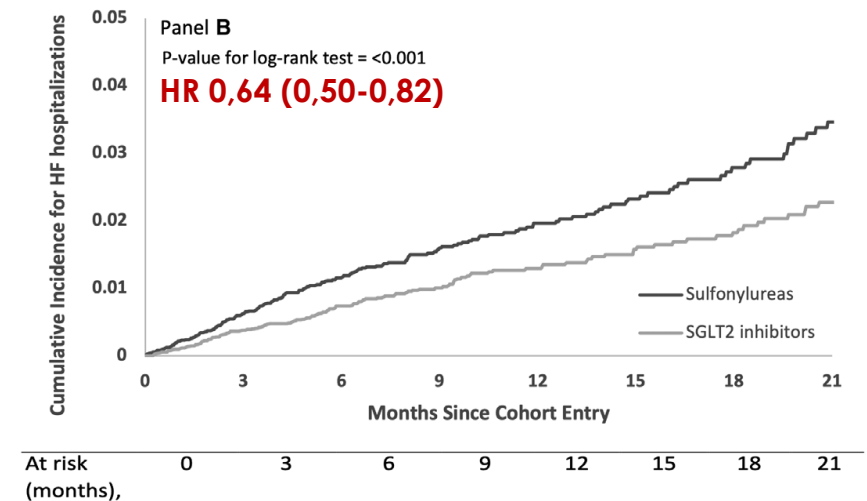
## Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy **3 registres US**

| Variable                       | After matching    |                         |                                 |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------------|
|                                | SGLT2i (n=12 584) | Sulfonylurea (n=12 584) | Standardized mean difference, % |
| Age, y                         | 58.3 (10.9)       | 58.4 (11.1)             | 0.9                             |
| Male                           | 6079 (48.3)       | 6039 (48.0)             | 0.6                             |
| Diabetic severity              |                   |                         |                                 |
| Diabetic neuropathy            | 1747 (13.9)       | 1686 (13.4)             | 1.4                             |
| Diabetic retinopathy           | 867 (6.9)         | 843 (6.7)               | 0.8                             |
| Diabetic nephropathy           | 938 (7.5)         | 926 (7.4)               | 0.4                             |
| Insulin                        | 3233 (25.7)       | 3148 (25.0)             | 1.6                             |
| Metformin                      | 8872 (70.5)       | 8850 (70.3)             | 0.4                             |
| Hemoglobin A1c†                | 8.4 (1.8)         | 8.4 (1.7)               | 0.4                             |
| Cardiovascular characteristics |                   |                         |                                 |
| Cardiovascular disease         | 2577 (20.5)       | 2579 (20.5)             | 0.0                             |
| Stroke                         | 139 (1.1)         | 139 (1.1)               | 0.0                             |
| Recent myocardial infarction   | 63 (0.5)          | 63 (0.5)                | 0.0                             |
| Heart failure                  | 406 (3.2)         | 430 (3.4)               | 1.1                             |
| Other ischemic heart disease   | 1499 (11.9)       | 1546 (12.3)             | 1.1                             |
| Transient ischemic attack      | 84 (0.7)          | 72 (0.6)                | 1.2                             |
| Peripheral vascular disease    | 435 (3.5)         | 434 (3.4)               | 0.0                             |
| Atrial fibrillation            | 480 (3.8)         | 488 (3.9)               | 0.3                             |
| Obesity                        | 2972 (23.6)       | 3040 (24.2)             | 1.3                             |
| Smoking                        | 758 (6.0)         | 755 (6.0)               | 0.1                             |
| Combined comorbidity score     | 0.5 (1.5)         | 0.5 (1.5)               | 0.0                             |

MI, stroke, all-cause mortality



HF hospitalizations

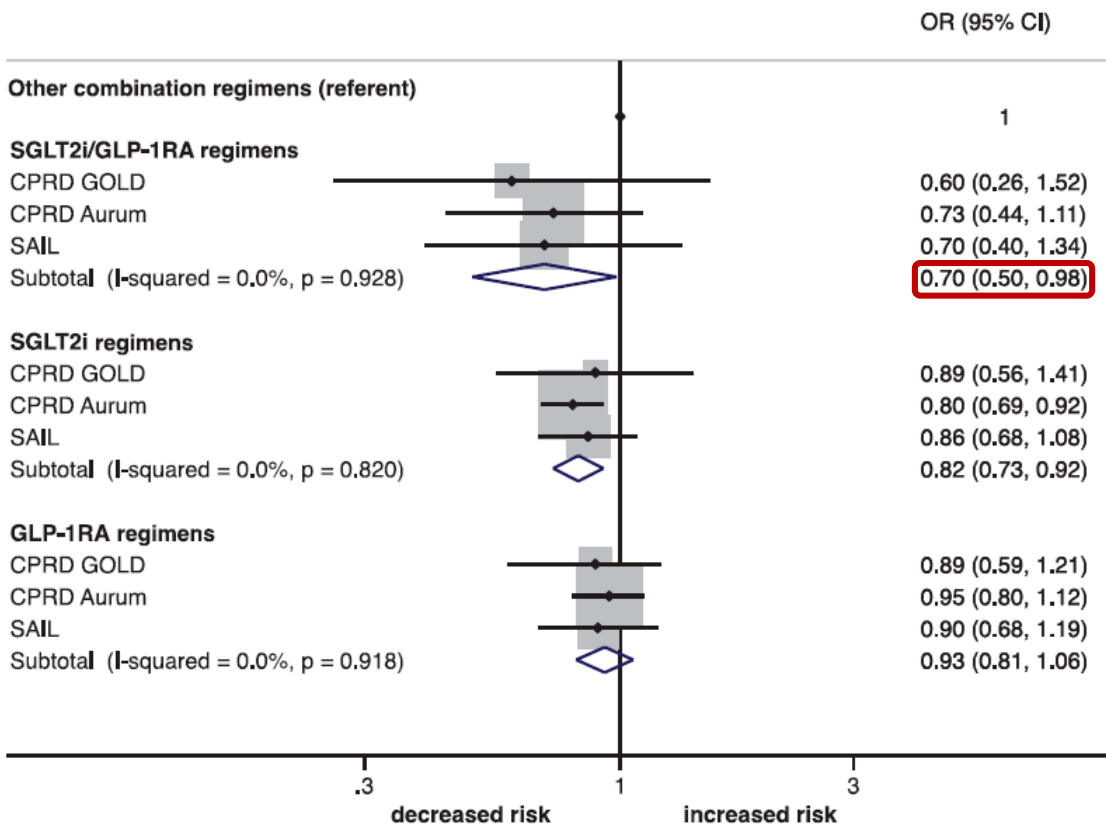


# iSGLT2 + AR GLP-1 en prévention primaire : les enseignements des études de 'vraie vie'

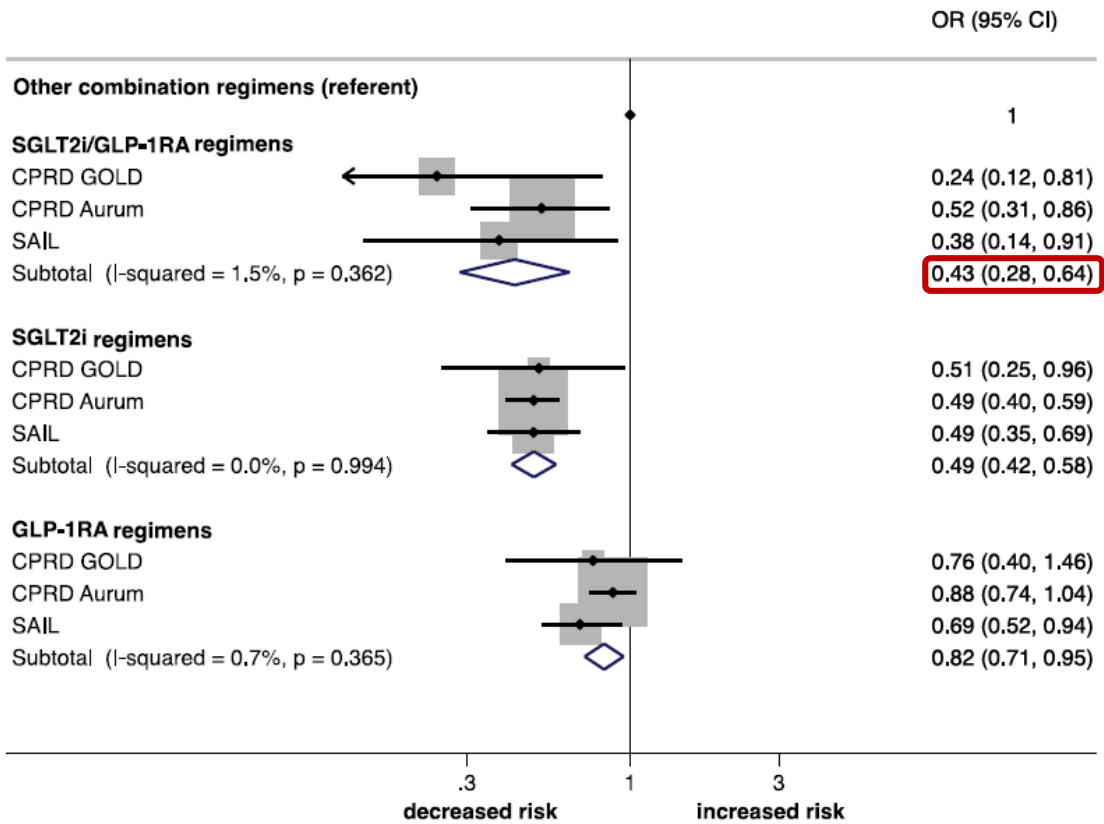
3 nested case-control studies from medical records in England and Wales : 1 patient who experienced an event compared with 20 control patients (free of event)

Among 336,334 people with type 2 diabetes and without cardiovascular disease, 18,531 (5.5%) experienced a MACCE. In a cohort of 411,206 with type 2 diabetes and without HF, 17,451 (4.2%) experienced an HF event.

## MACCE-3

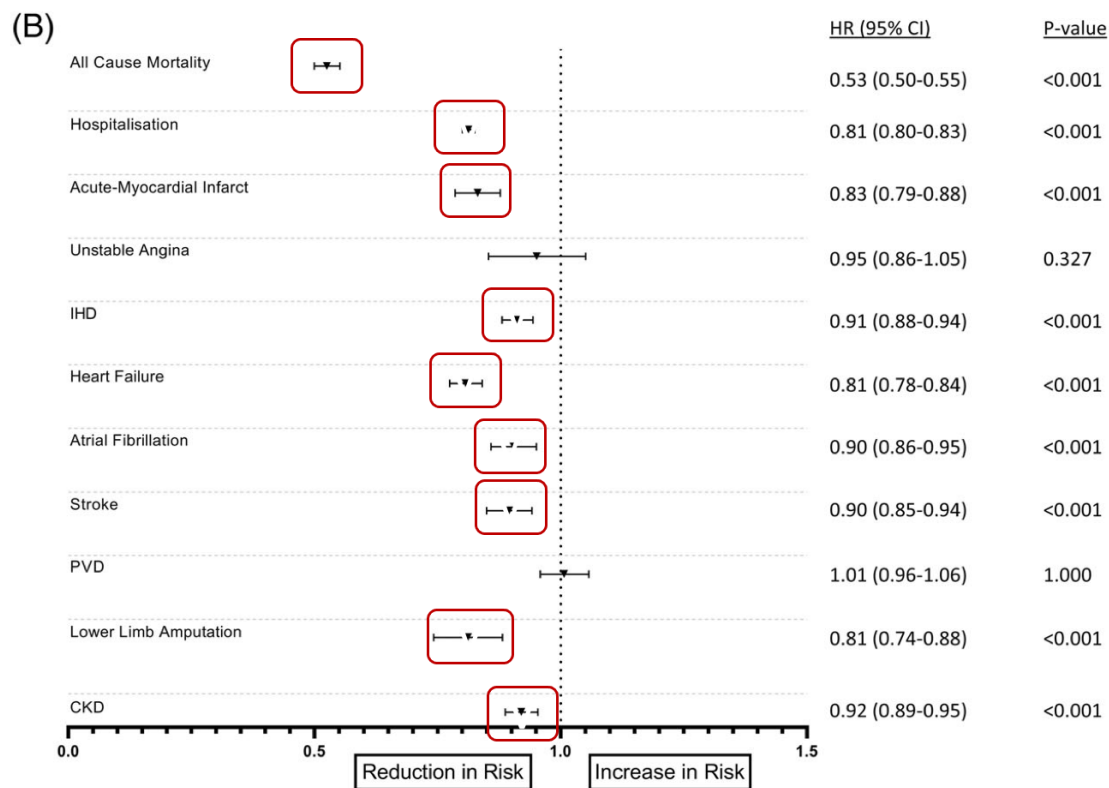


## Heart failure related events

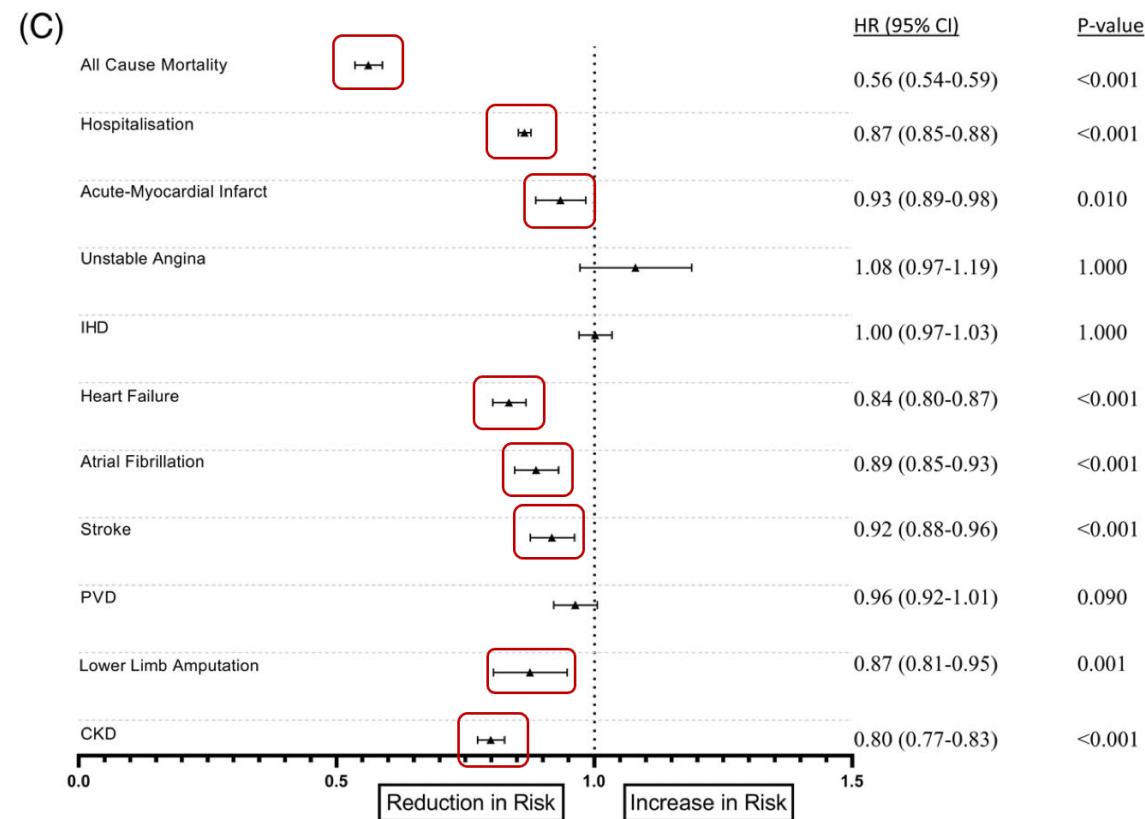


# iSGLT2 + AR GLP-1 : les enseignements des études de 'vraie vie'

Retrospective analysis using a cohort of 2.2 M individuals with T2D receiving insulin therapy (TriNetX)  
3 interventional cohorts (GLP-1RA, SGLT2i and combined treatments) and 1 control cohort (no GLP-1RA nor SGLT2i)  
Propensity score matching  
Follow-up > 5 years

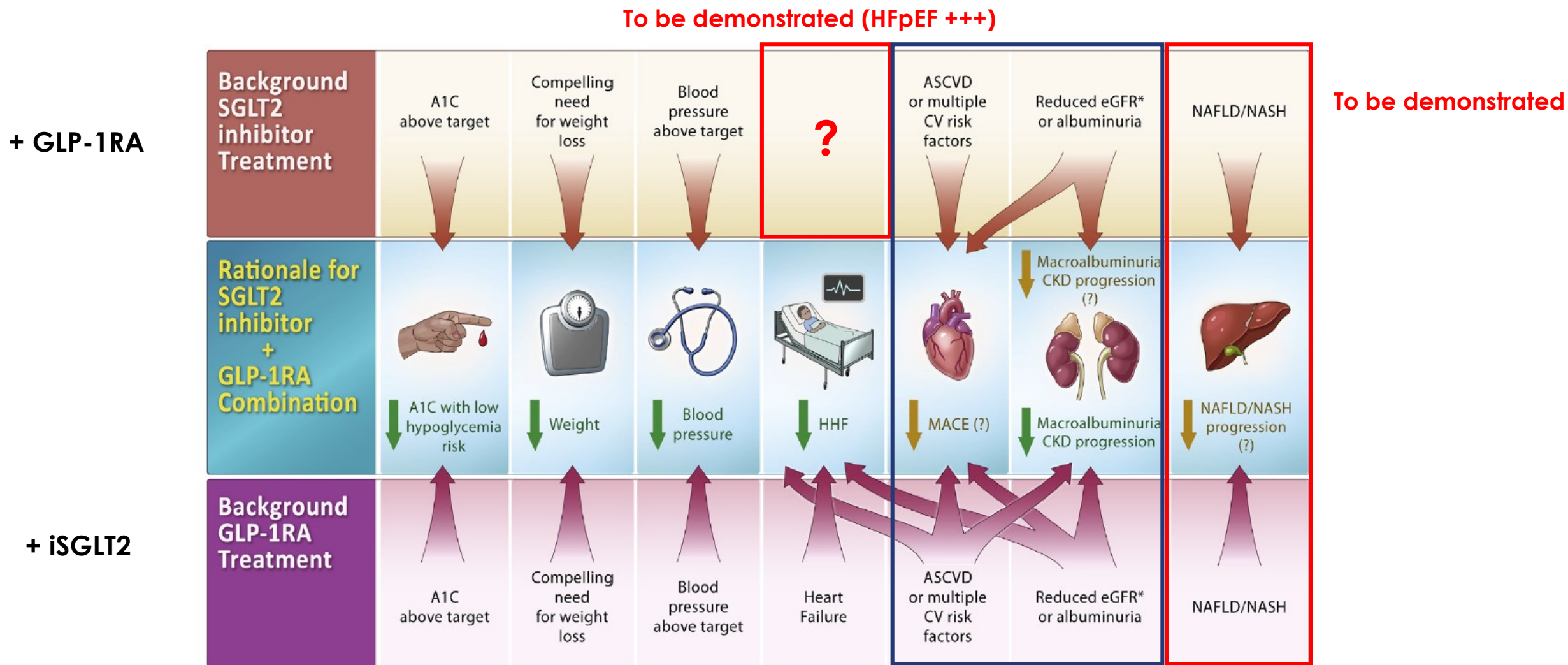


Combination vs SGLT2i



Combination vs GLP-1 RA

# Association SGLT2i + GLP-1RA : expected benefits (summary)



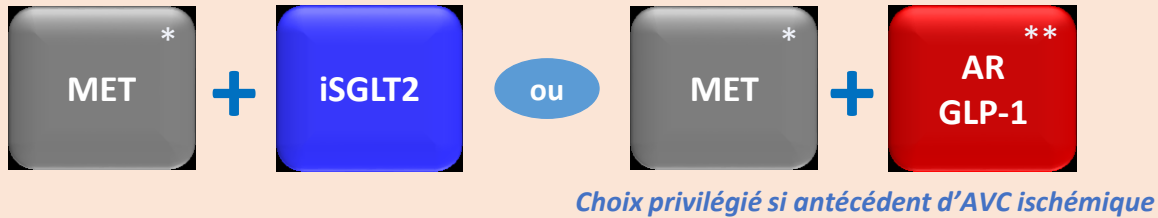
Level of proof to be strengthened (ongoing RCT PRECIDENTD)



# Maladie athéromateuse avérée, maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque

**Bithérapie d'emblée, quel que soit le taux d'HbA1c**

**Maladie athéromateuse avérée**



**Maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque**



En cas d'intolérance ou contre-indication aux iSGLT2



Si HbA1c > objectif individualisé



**Si HbA1c > objectif individualisé**

**Protection CV ou rénale supplémentaire :  
niveau de preuve faible à modéré  
(RCT PRECIDENT D en cours)**



\* Ne pas utiliser la metformine en cas : d'insuffisance cardiaque décompensée (Stade IV NYHA), d'insuffisance rénale sévère ( $DFG < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) et en phase aiguë d'IDM ou d'AVC

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 devront être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ( $FEVG < 40\%$ )

# Stratégie thérapeutique chez la personne âgée

## Personne âgée « en bonne santé »



Se référer aux algorithmes du patient en situation « commune » (Fig 1-5) ou du patient présentant une maladie athéromateuse avérée, une maladie rénale chronique ou une insuffisance cardiaque (Fig 6),  
**avec quelques points spécifiques :**

- éviter la prescription des SU et glinides
- vigilance sur l'état nutritionnel avec les AR GLP-1 et surtout avec les AR GIP/GLP-1 (risque de sarcopénie et de dénutrition, expérience limitée)



## Personne âgée « fragile »



**Si HbA1c > objectif individualisé**



*Si maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque*

**Si HbA1c > objectif individualisé**



*Si maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque*

## Personne âgée « dépendante »



**Si HbA1c > objectif individualisé**



**Si HbA1c > objectif individualisé**



\* Ne pas utiliser la metformine en cas d'insuffisance cardiaque décompensée (Stade IV NYHA), d'insuffisance rénale sévère et en phase aiguë d'IDM ou d'AVC

\*\* L'instauration d'un AR GLP-1 à la place d'un iDPP4 peut se discuter, au cas par cas, chez le patient âgé « fragile » en situation d'obésité mais en tenant compte du risque marqué de sarcopénie et de dénutrition

\*\*\* En présence d'une insuffisance cardiaque, la prescription d'un iSGLT2 peut parfois se discuter, au cas par cas, chez le patient âgé « dépendant »



# Méta-analyse des CVOTs avec les AR GLP-1 et les iSGLT2 : analyses en sous-groupes avant/après 75 ans

| Outcome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Number of trials | Age categories (n events/N analyzed) <sup>a</sup> | HR   | 95% CI       | P-interaction | I <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------|------|--------------|---------------|----------------|
| <b>GLP-1 receptor agonists versus placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                                                   |      |              |               |                |
| <b>3-p MACE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2                | All patients                                      | 0.87 | 0.79 to 0.97 | 0.07          | 40%            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | <75 years (2598/22,006)                           | 0.92 | 0.85 to 0.99 |               |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | ≥75 years (448/2086)                              | 0.75 | 0.61 to 0.92 |               |                |
| <b>SGLT2 inhibitors versus placebo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |                                                   |      |              |               |                |
| <b>3-p MACE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2                | All patients                                      | 0.91 | 0.83 to 0.99 | 0.16          | 4%             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | <75 years (2075/22,432)                           | 0.93 | 0.85 to 1.02 |               |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | ≥75 years (256/1748)                              | 0.77 | 0.60 to 0.99 |               |                |
| <b>CVD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2                | All patients                                      | 0.78 | 0.58 to 1.06 | 0.94          | 71%            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | <75 years (691/22,432)                            | 0.79 | 0.52 to 1.20 |               |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | ≥75 years (112/1748)                              | 0.77 | 0.40 to 1.46 |               |                |
| <b>CVDHHF</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2                | All patients                                      | 0.75 | 0.62 to 0.90 | 0.83          | 52%            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | <75 years (1089/22,432)                           | 0.76 | 0.63 to 0.91 |               |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | ≥75 years (187/1748)                              | 0.71 | 0.40 to 1.27 |               |                |
| <b>HHF</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2                | All patients                                      | 0.71 | 0.61 to 0.83 | 0.70          | 0%             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | <75 years (607/22,432)                            | 0.72 | 0.61 to 0.84 |               |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | ≥75 years (102/1748)                              | 0.64 | 0.36 to 1.12 |               |                |
| <b>Renal composite outcome</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2                | All patients                                      | 0.59 | 0.52 to 0.65 | 0.49          | 0%             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | <75 years (1147/21,667)                           | 0.59 | 0.51 to 0.68 |               |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  | ≥75 years (133/1668)                              | 0.51 | 0.36 to 0.65 |               |                |
| Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2; 3-p MACE, 3-point composite of major adverse cardiovascular events; CVD, cardiovascular death; CVDHHF, cardiovascular death or hospitalization for heart failure; HHF, hospitalization for heart failure. <sup>a</sup> Number of events (n) and patients analyzed (N) are both for intervention and placebo arms. |                  |                                                   |      |              |               |                |

Les effets secondaires sont plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 75 ans  
mais le risque relatif vs placebo est identique quel que soit l'âge

# CVOTs : analyse en sous-groupes avant/après 75 ans

EMPA-REG  
OUTCOME

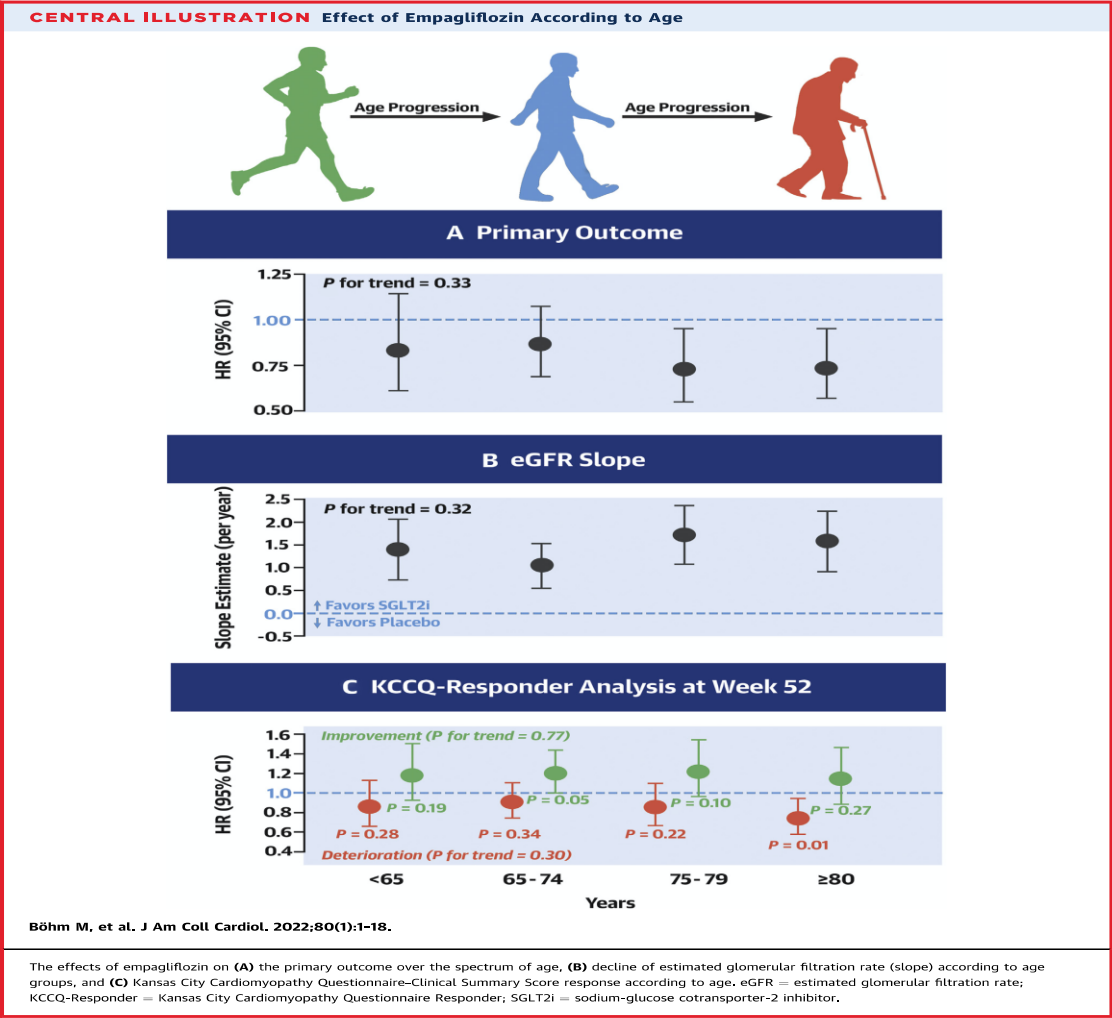
| Clinical trials       | SGLT2 inhibitor | Outcomes           | < 65 years          | 65 -<75 years       | ≥ 75 years          | P interaction |
|-----------------------|-----------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|
| EMPA-REG OUTCOME [21] | Empagliflozin   | MACEs              | 1.04<br>(0.84;1.29) | 0.74<br>(0.58;0.93) | 0.68<br>(0.46;1.00) | 0.047         |
|                       |                 | hHF + CV mortality | 0.78<br>(0.59;1.03) | 0.59<br>(0.44;0.80) | 0.52<br>(0.33;0.82) | 0.240         |
|                       |                 | hHF                | 0.73                | 0.66                | 0.45                | 0.488         |

DECLARE-TIMI 58

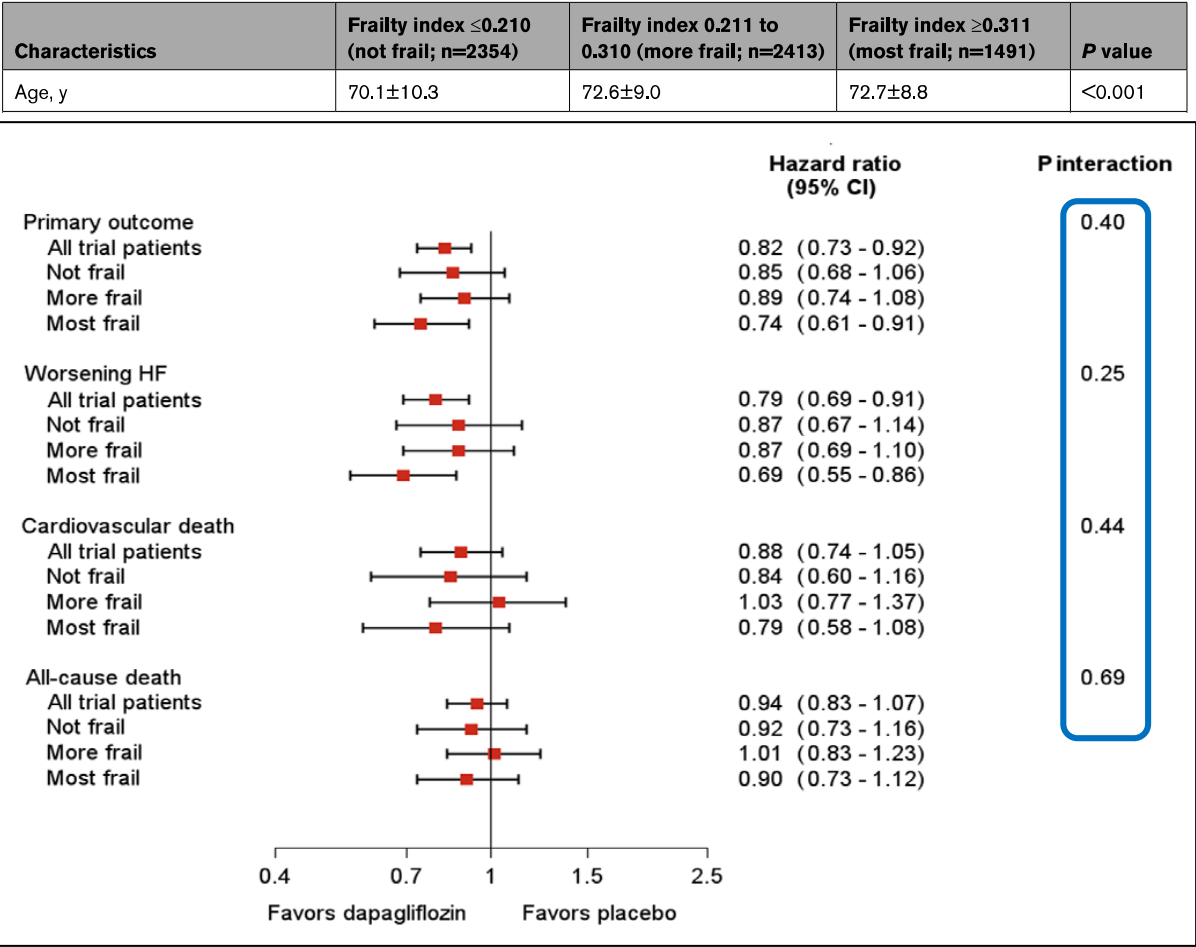
|                      |               |                    |                     |                     |                     |        |
|----------------------|---------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| DECLARE-TIMI 58 [24] | Dapagliflozin | MACEs              | 0.93<br>(0.81;1.08) | 0.97<br>(0.83;1.13) | 0.84<br>(0.61;1.15) | 0.7352 |
|                      |               | hHF + CV mortality | 0.88<br>(0.72;1.07) | 0.77<br>(0.63;0.94) | 0.94<br>(0.65;1.36) | 0.527  |
|                      |               | hHF                | 0.88<br>(0.68;1.15) | 0.60<br>(0.40;0.79) | 0.81<br>(0.50;1.30) | 0.1402 |

# iSGLT2 et insuffisance cardiaque à FE préservée : analyses en sous-groupes

## En fonction de l'âge dans EMPEROR-PRESERVED

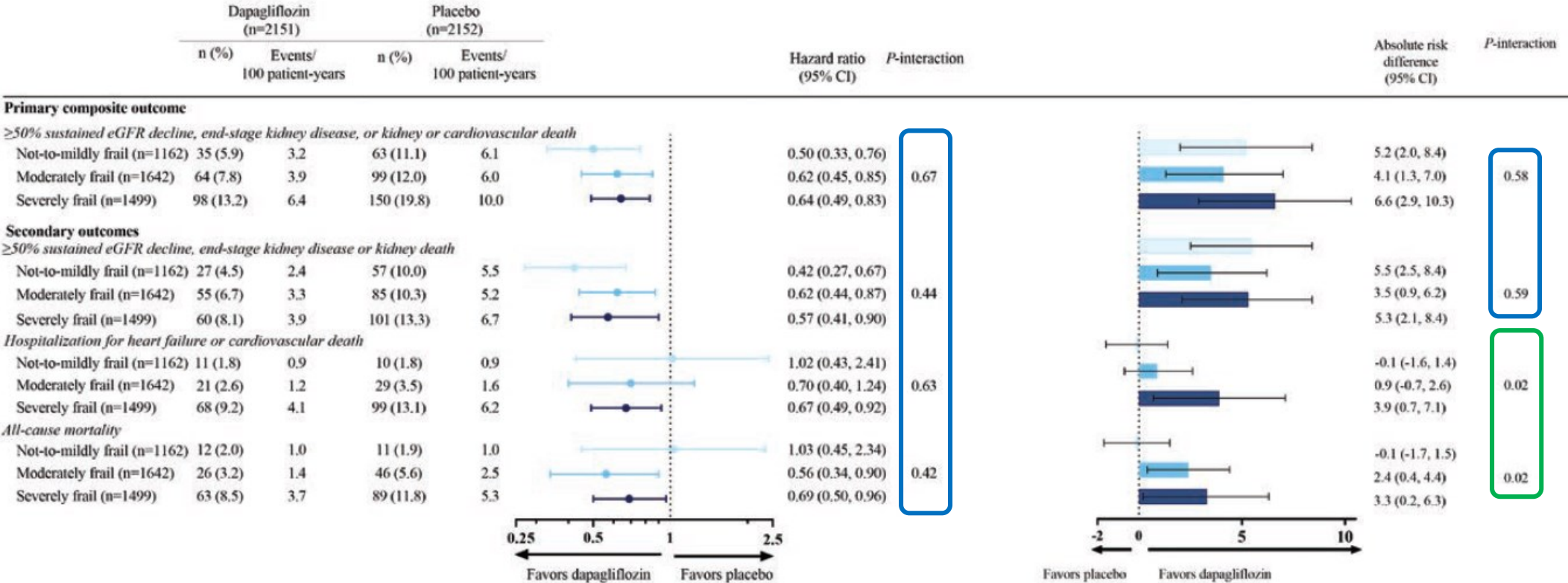


## En fonction du niveau de fragilité dans DELIVER



**Figure 3. Effects of dapagliflozin compared with placebo on clinical events according to frailty index.** Models are stratified by diabetes status. HF indicates heart failure.

# iSGLT2 et MRC : analyse en sous-groupes de DAPA-CKD en fonction du niveau de fragilité

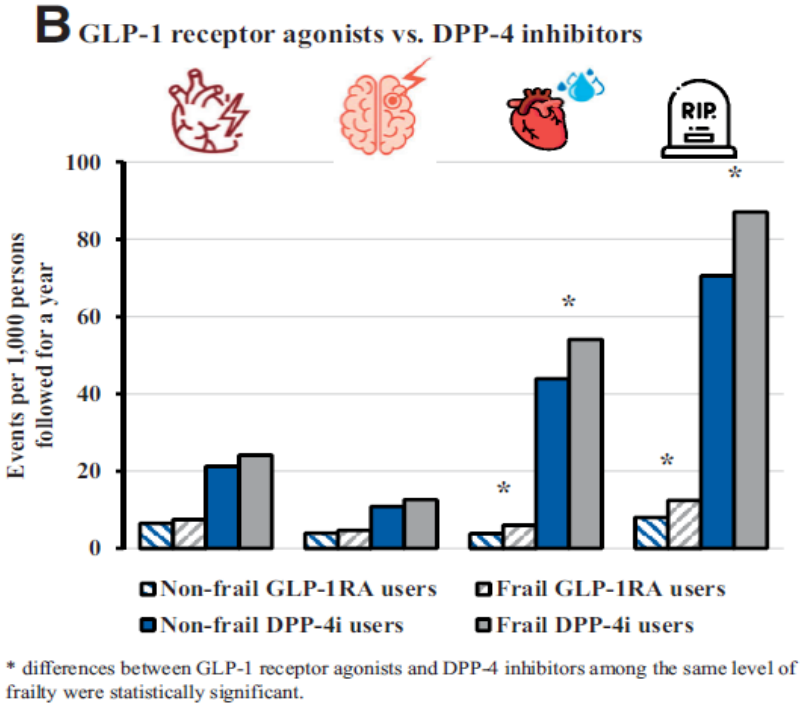
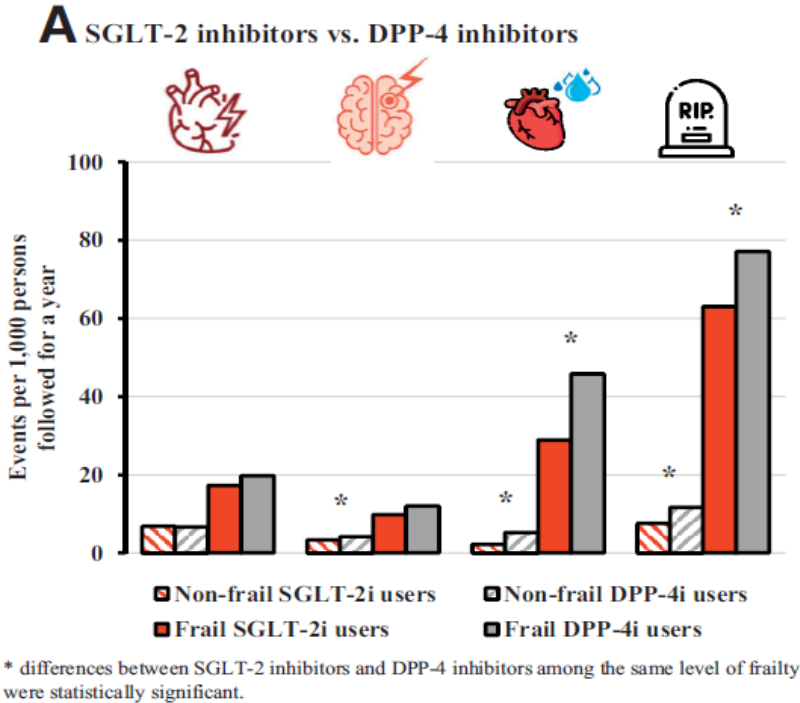


Serious adverse events were less frequent in patients receiving dapagliflozin vs placebo in all frailty index category (16.9% vs 20.1%, 26.3% vs 30.7% and 42.9% vs 47.8% i, not-to-mildly, moderately and severely frail categories)

# iSGLT2 / AR GLP-1 et MACE-3 chez les personnes fragiles de plus de 65 ans : étude observationnelle

| Characteristic        | SGLT-2i vs. DPP-4i       |                         | GLP-1RA vs. DPP-4i       |                         |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                       | SGLT-2i<br>(n = 120,202) | DPP-4i<br>(n = 120,202) | GLP-1RA<br>(n = 113,864) | DPP-4i<br>(n = 113,864) |
| Age, years, mean (SD) | 72.3 (5.4)               | 72.3 (5.5)              | 72.0 (5.3)               | 71.9 (5.3)              |

Medicare beneficiaries > 65 yrs



Non-fatal heart attack    Non-fatal stroke    Hospitalization for heart failure    Death

Severe adverse events were not more frequent with SGLT2is or GLP-1 RAs than DPP4is

# iSGLT2 chez les personnes âgées : rapport bénéfices/risques

Review

Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in the elderly: How is the benefit/risk balance?

André J. Scheen<sup>a,b,\*</sup>, Fabrice Bonnet<sup>c,d</sup>

SGLT2i-associated side effects such as volume depletion, lower-limb amputations, urinary tract infections and worsening urinary incontinence may be more common in the elderly population. However, overall reassuring data were reported with a similar safety profile in older and younger patients, both in RCTs/CVOTs and in observational studies. Adverse events related to volume depletion are slightly increased with SGLT2is in older patients, yet their incidence remains rather low. Quality of life does not appear to be altered by SGLT2is in older patients and may be improved in patients with HF. Even if older frail patients should probably require more caution and regular monitoring, overall, the benefit/risk balance of using SGLT2is in older patients is highly favorable, especially in those at risk of CV disease and HF.



# Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials

**TABLE 2** Pooled analysis of patients over 75 years (n = 1819)

| Outcomes         | SGLT2 inhibitor | RR (95% CI)       | No. of studies | No. of patients |
|------------------|-----------------|-------------------|----------------|-----------------|
| AKI              | Pooled          | 0.59 (0.37-0.94)  | 3              | 1819            |
|                  | Dapagliflozin   | 0.51 (0.24-1.06)  | 2              | 1167            |
|                  | Empagliflozin   | 0.66 (0.35-1.23)  | 1              | 652             |
| Volume depletion | Pooled          | 0.85 (0.56-1.29)  | 3              | 1819            |
|                  | Dapagliflozin   | 0.66 (0.38-1.15)  | 2              | 1167            |
|                  | Empagliflozin   | 1.21 (0.62-2.38)  | 1              | 652             |
| GTI              | Pooled          | 4.56 (1.65-12.59) | 3              | 1819            |
|                  | Dapagliflozin   | 2.67 (0.62-11.49) | 2              | 1167            |
|                  | Empagliflozin   | 6.48 (1.51-27.74) | 1              | 652             |
| UTI              | Pooled          | 1.19 (0.85-1.66)  | 3              | 1819            |
|                  | Dapagliflozin   | 1.53 (0.74-3.19)  | 2              | 1167            |
|                  | Empagliflozin   | 1.12 (0.77-1.62)  | 1              | 652             |
| Fractures        | Pooled          | 1.20 (0.82-1.74)  | 3              | 1819            |
|                  | Dapagliflozin   | 1.06 (0.36-3.18)  | 2              | 1167            |
|                  | Empagliflozin   | 1.08 (0.53-2.18)  | 1              | 652             |
| Amputation       | Dapagliflozin   | 0.90 (0.33-2.48)  | 1              | 1092            |
| DKA              | Pooled          | 1.55 (0.26-9.33)  | 2              | 1744            |
|                  | Dapagliflozin   | 1.55 (0.26-9.33)  | 1              | 1092            |
|                  | Empagliflozin   | Not estimable     | 1              | 652             |
| Hypoglycaemia    | Pooled          | 0.98 (0.71-1.34)  | 3              | 1819            |
|                  | Dapagliflozin   | 0.84 (0.42-1.64)  | 2              | 1167            |
|                  | Empagliflozin   | 1.02 (0.71-1.46)  | 1              | 652             |

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; DKA, diabetic ketoacidosis; GTI, genital tract infection; RR, risk ratio; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; UTI, urinary tract infection.

# Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) in frail or older people with type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and meta-analysis

20 studies (n= 77 083) : RCTs and observational studies comparing SGLT2is vs placebo/other glucose lowering agents for people with frailty or older individuals (> 65 years) with T2DM and heart failure

|                                                     | Studies | RR (IV, Random, 95% CI) | <i>P</i> (Z)-value | <i>P</i> (Q) Hetero.; I-Sqr (Q)               |
|-----------------------------------------------------|---------|-------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|
| Thromboembolic (ACS or Cerebral vascular occlusion) | 8       | 0.93 [0.76, 1.13]       | 0.46               | <i>P</i> = 0.71; <i>I</i> <sup>2</sup> = 0%   |
| All-cause mortality                                 | 12      | 0.81 [0.69, 0.95]       | 0.008              | <i>P</i> = 0.06; <i>I</i> <sup>2</sup> = 42%  |
| Cardiac death                                       | 8       | 0.80 [0.69, 0.94]       | 0.006              | <i>P</i> = 0.68; <i>I</i> <sup>2</sup> = 0%   |
| HHF                                                 | 10      | 0.69 [0.59, 0.81]       | < 0.00001          | <i>P</i> = 0.07); <i>I</i> <sup>2</sup> = 42% |
| Atrial fibrillation                                 | 3       | 1.67 [0.29, 9.49]       | 0.56               | <i>P</i> = 0.86; <i>I</i> <sup>2</sup> = 0%   |
| Worsening HF                                        | 3       | 0.55 [0.22, 1.37]       | 0.2                | <i>P</i> = 0.84; <i>I</i> <sup>2</sup> = 0%   |
| Renal progression/Composite renal end point         | 4       | 0.88 [0.69, 1.13]       | 0.31               | <i>P</i> = 0.39; <i>I</i> <sup>2</sup> = 1%   |
| AKI                                                 | 3       | 0.92 [0.29, 2.91]       | 0.89               | <i>P</i> = 0.01; <i>I</i> <sup>2</sup> = 77%  |
| DKA                                                 | 5       | 0.94 [0.33, 2.67]       | 0.91               | <i>P</i> = 0.68; <i>I</i> <sup>2</sup> = 0%   |

Hypoglycaemic therapy in frail older people with type 2 diabetes mellitus—a choice determined by metabolic phenotype

**AM**  
**Anorexic Malnourished**  
**frail phenotype**

**AM**

Low weight.  
Poor appetite.  
Less insulin resistance.  
Less dyslipidaemia.

- Relaxed glycaemic control.
- GLP-1RA and SGLT-2 inhibitors should not be considered.
- Aim for deintensification of therapy.
- Focus on maintenance of quality of life.

**SO**  
**Sarcopenic Obese**  
**frail phenotype**

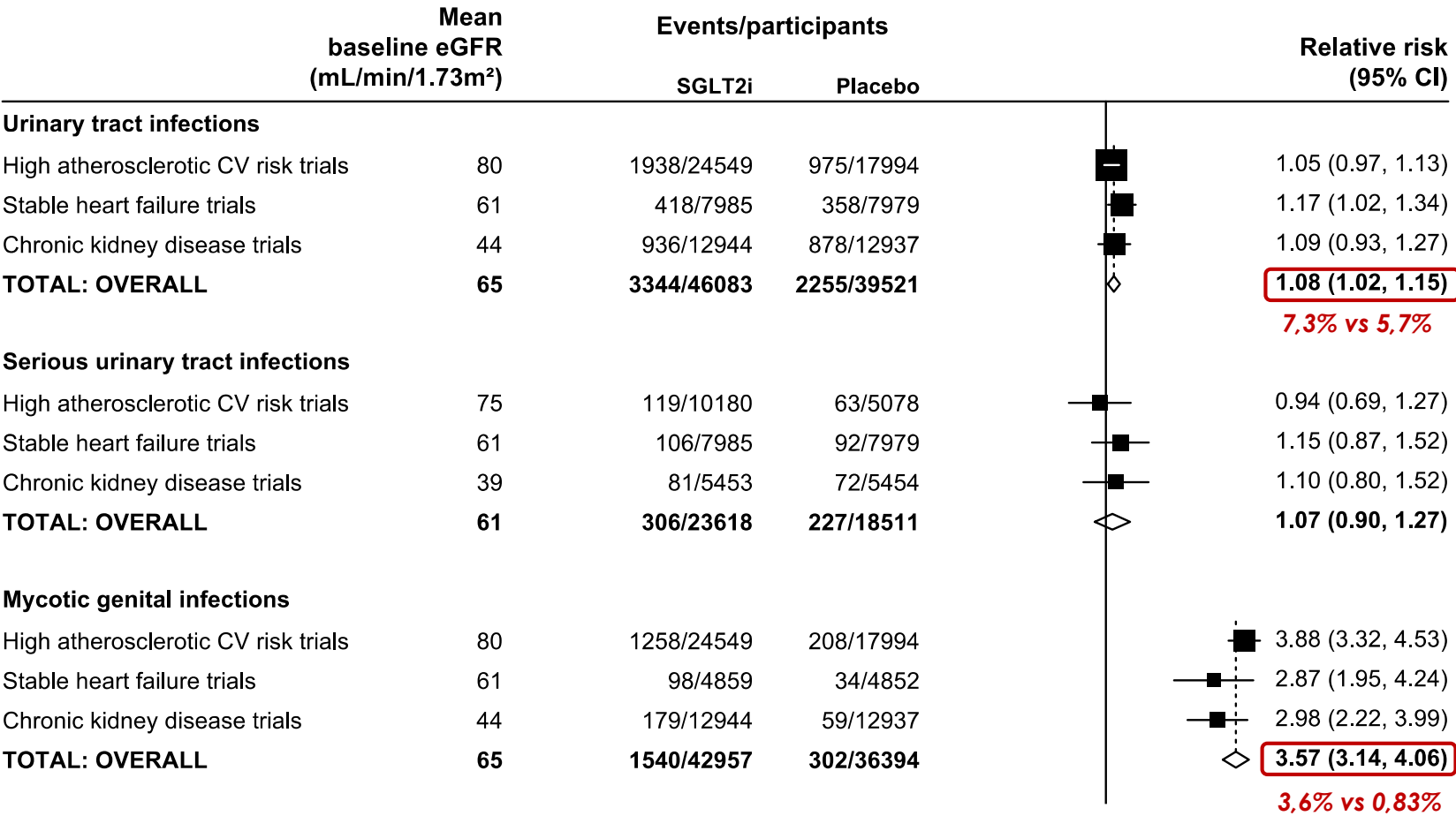
**SO**

High weight.  
Normal appetite.  
More insulin resistance.  
More dyslipidaemia.

- Tight glycaemic control.
- GLP-1RA and SGLT-2 inhibitors should be considered.
- Aim for intensification of therapy.
- Focus on reduction of cardiovascular risk.

Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials

The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group\* and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium\*



# Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials

The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group\* and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium\*

## Ketoacidosis

## Lower limb amputation

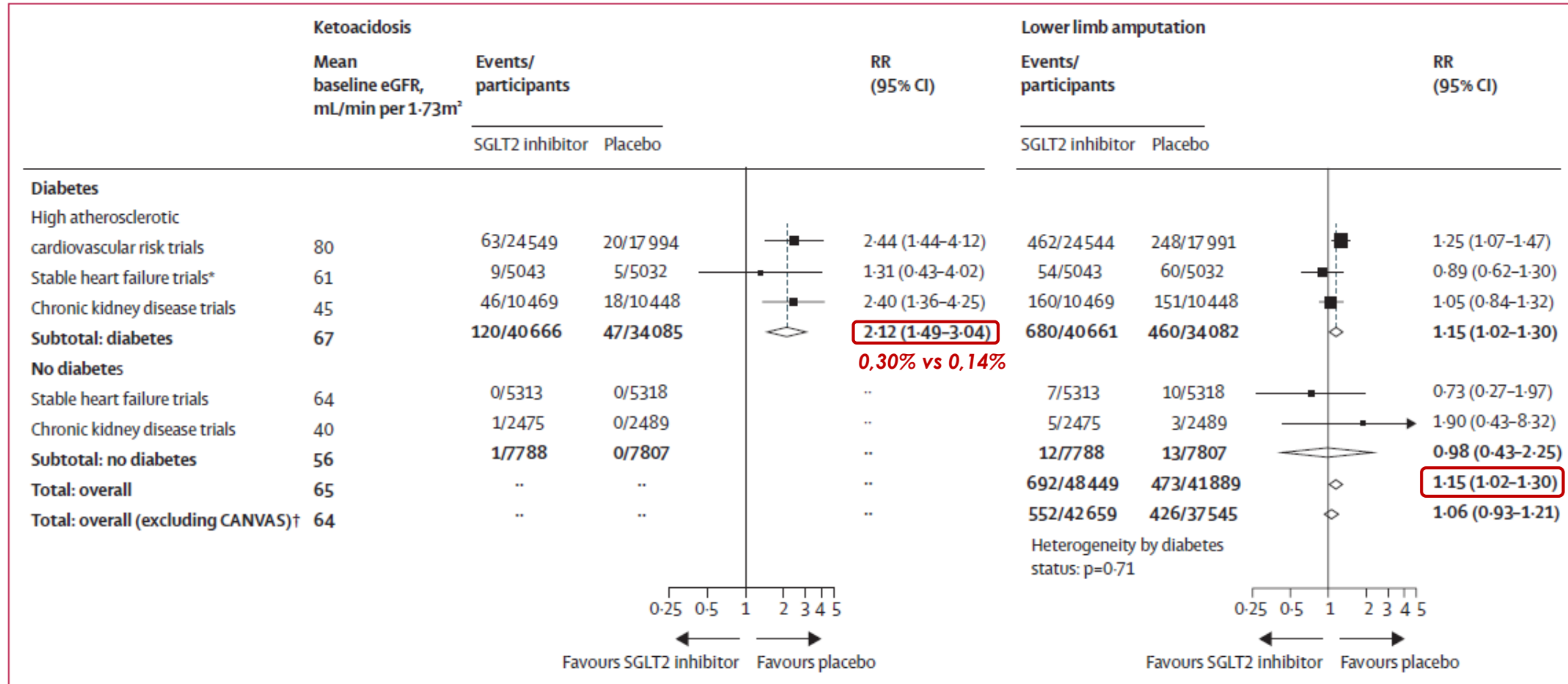
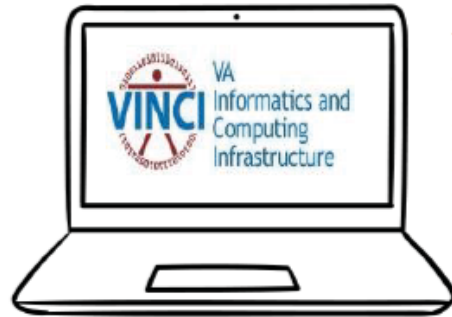


Figure 4: Effect of sodium glucose co-transporter-2 inhibition on ketoacidosis and lower limb amputation by diabetes status

# Continued Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor (SGLT2i) Use From the Ambulatory to Inpatient Setting With Hospital Outcomes in Diabetes: A Nationwide Cohort Study



National  
Veterans  
Health  
Record  
Database

Objective: To evaluate associations of SGLT2i continuation with inpatient mortality, acute kidney injury (AKI), and length of stay (LOS)

Study Period  
4/1/13-8/31/21

Admissions of  
Persons with  
diabetes & pre-  
admission Rx  
for SGLT2i  
N= 41,446



Excluded N=4,941



N= 30,569  
SGLT2i  
Discontinued (DC)

Age: 67.5  
Male: 96.6%  
White: 72.1%  
Black: 20.5%  
BMI: 32.5 kg/m<sup>2</sup>  
A1C: 8.3%  
Elixhauser: 17.4



N= 5,936  
SGLT2i Continued  
(Cont)

Age: 67.2  
Male: 97%  
White: 71.3%  
Black: 20.8%  
BMI: 32.7 kg/m<sup>2</sup>  
A1C: 8.1%  
Elixhauser: 16.7

Adjusted for age, sex, race, BMI, insulin use,  
procedures/surgeries, Elixhauser  
Comorbidity Index

Deaths/1,000 Admissions

$P < 0.01$

9.6

SGLT2i Cont

17.5

SGLT2i DC



45% Lower Mortality Risk

Incidence rate ratio (IRR): 0.55, 95% CI 0.42, 0.74,  $p < 0.01$



No Increased AKI

IRR 0.96, 95% CI 0.90, 1.02,  $p = 0.17$



LOS 4.7 (Cont) vs 4.9 (DC) days

IRR 0.95, 95% CI 0.93, 0.98,  $p < 0.01$

First study examining continued  
SGLT2i use during hospitalization



**En attendant les recommandations de la HAS...**

