

Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2: d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER

Pr ANDRÉ J. SCHEEN^{a,b}, Drs CAROLINE WALLEMACQ^a, BERNARD JANDRAIN^{a,b} et PHILIPPE ERNEST^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 1370-5

Deux essais cliniques ont démontré la supériorité versus un placebo de deux médicaments antidiabétiques chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. L'empagliflozine, un inhibiteur sélectif des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, et le liraglutide, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), dans l'étude LEADER, ont montré une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (respectivement, -14 et -13%), de la mortalité cardiovasculaire (-38 et -22%) et de la mortalité globale (-32 et -15%). Les mécanismes sous-jacents expliquant le meilleur pronostic avec ces deux médicaments restent discutés, de même que le fait de savoir s'il s'agit d'un effet propre à chacune des molécules ou d'un effet attribuable à la classe pharmacologique.

Cardiovascular protection of patients with type 2 diabetes: from EMPA-REG OUTCOME to LEADER

Two clinical trials demonstrate the superiority versus a placebo of two antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose type 2 (SGLT2) cotransporters, in EMPA-REG OUTCOME, and liraglutide, an agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, in LEADER, showed a significant reduction in major cardiovascular events (-14 and -13%, respectively), cardiovascular mortality (-38 and -22%, respectively) and all-cause mortality (-32 and -15%, respectively). A lower progression of kidney disease and less renal events were also reported. The underlying protective mechanisms remain controversial as the discussion whether the benefits are specific to each medication or could be extended to other molecules of these two pharmacological classes.

INTRODUCTION

Tous les nouveaux médicaments antidiabétiques doivent démontrer leur sécurité cardiovasculaire (CV) depuis les nouvelles directives de la Food and drug administration américaine.¹ Cette exigence a donné lieu à de nombreux essais cliniques visant, dans un premier temps, à démontrer la non-infériorité par rapport à un placebo en prenant en compte un critère d'évaluation composite, combinant la mortalité CV, les infarctus non mortels et les accidents cérébrovasculaires ischémiques non mortels.² Si la non-infériorité est démontrée,

une recherche de supériorité peut être effectuée. Cependant, pour les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), si la non-infériorité versus le placebo a pu être prouvée, aucun essai n'est parvenu à démontrer une supériorité, à savoir une réduction significative des événements CV par rapport au placebo, que ce soit avec la saxagliptine dans SAVOR-TIMI53,³ l'alogliptine dans EXAMINE⁴ et la sitagliptine dans TECOS⁵, ainsi que nous l'avons discuté dans un précédent article de la revue.⁶ En fait, peu d'antidiabétiques avaient réussi à démontrer un tel effet protecteur jusqu'il y a peu.⁷ L'insuline glargin, dans l'étude ORIGIN⁸ et, plus récemment, le lixisénatide, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dans l'étude ELIXA,⁹ avaient également confirmé une bonne sécurité cardiovasculaire de l'agent antihyperglycémiant, mais sans obtenir une réduction significative des événements CV par rapport à un groupe témoin sous placebo. Aussi, un réel enthousiasme a été observé parmi la communauté diabétologique (et cardiologique) lorsque les résultats de réduction de mortalité CV et totale avec l'empagliflozine, un inhibiteur sélectif des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont été publiés dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.¹⁰ Dans la même étude, un bénéfice vient d'être également rapporté en termes de néphroprotection.¹¹ Par ailleurs, contrairement aux résultats de non-infériorité rapportés dans ELIXA avec le lixisénatide,⁹ le liraglutide, un autre analogue du GLP-1, vient également de démontrer une protection CV et une réduction de la mortalité chez des patients DT2 à haut risque dans l'étude LEADER.¹²

Le but de cet article est de présenter et discuter les résultats des trois grandes études à visée CV publiées au cours de la dernière année, l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine,¹⁰ l'étude ELIXA avec le lixisénatide⁹ et l'étude LEADER avec le liraglutide.¹²

ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOME est un essai international, prospectif, contrôlé versus placebo, étudiant les effets CV de l'empagliflozine (10 ou 25 mg/jour) chez des patients avec un DT2 et des antécédents CV (**tableau 1**).¹³ L'essai a atteint l'objectif primaire de non-infériorité, mais a aussi mis en évidence, après un suivi médian de 3,1 années, une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en ce qui concerne le critère composite principal CV, la mortalité CV et totale et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (**tableau 2**).¹⁰ Les effets favorables de l'empagliflozine sur les hospitalisations

^a Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, ^b Unité de pharmacologie clinique, CHU Liège, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

TABLEAU 1**Comparaison des principales caractéristiques des études EMPA-REG OUTCOME, ELIXA et LEADER contrôlées versus placebo**

AVC: accident vasculaire cérébral; CV: cardiovasculaire; DT2: diabétique de type 2; FRCV: facteur de risque cardiovasculaire; HbA1c: hémoglobine glyquée; IM: infarctus du myocarde.

Caractéristiques	EMPA-REG OUTCOME ¹⁰	ELIXA ⁹	LEADER ¹²
Antidiabétique	Empagliflozine 10 ou 25 mg/jour	Lixisénatide 10-20 µg/jour	Liraglutide 1,2-1,8 mg/jour
Patients (n, actif/placebo)	4687/2333	3034/3034	4668/4672
Traitement antidiabétique de base	Tout (sauf gliflozine)	Tout (sauf incrétine)	Tout (sauf incrétine)
Taux initial moyen d'HbA1c (%)	8±1,4	7,7±1,3	8,7±1,6
Population DT2	Antécédents CV	Postsyndrome coronarien aigu	≥50 ans avec antécédents CV ou ≥60 ans avec au moins un FRCV
Critère d'évaluation primaire composite	Décès CV, IM, AVC ischémique	Décès CV, IM, AVC ischémique, hospitalisation pour angor instable	Décès CV, IM, AVC ischémique
Durée de suivi (médiane, années)	3,1	2,1	3,8

TABLEAU 2**Comparaison des principaux résultats dans les études EMPA-REG OUTCOME, ELIXA et LEADER**

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95% et valeurs de p)

(*) Voir définition dans **tableau 1**; (**) Voir texte; (***) Seule une légère réduction du rapport albumine/créatinine a été rapportée sous lixisénatide; AVC: accident vasculaire cérébral; CV: cardiovasculaire.

Essais cliniques	Critère CV composite primaire (*)	Infarctus du myocarde (fatal ou non)	AVC ischémique (fatal ou non)	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Événements rénaux composites (**)
EMPA-REG OUTCOME^{10,11}	0,86 (0,74-0,99) p<0,001	0,87 (0,7-1,09) p=0,23	1,18 (0,89-1,56) p=0,26	0,62 (0,49-0,77) p<0,001	0,68 (0,57-0,82) p<0,001	0,65 (0,5-0,85) p=0,002	0,61 (0,53-0,7) p<0,001
ELIXA⁹	1,02 (0,89-1,17) p=0,81	1,03 (0,87-1,22) p=0,71	1,12 (0,79-1,58) p=0,54	0,98 (0,78-1,22) p=0,85	0,94 (0,78-1,13) p=0,50	0,96 (0,75-1,23) p=0,75	(***)
LEADER¹²	0,87 (0,78-0,97) p=0,01	0,86 (0,73-1) p=0,046	0,86 (0,71-1,06) p=0,16	0,78 (0,66-0,93) p=0,007	0,85 (0,74-0,97) p=0,02	0,87 (0,73-1,05) p=0,14	0,78 (0,67-0,92) p=0,003

pour insuffisance cardiaque congestive (ICG) dans EMPA-REG OUTCOME ont été analysés spécifiquement,¹⁴ avec un effet indépendant de la présence ou non d'une ICG à l'entrée dans l'essai. La réduction de mortalité CV apparaît précolement (< 6 mois) et concerne tous les sous-groupes de patients étudiés, sans hétérogénéité démontrée. Les profils de tolérance et de sécurité de l'empagliflozine ont été bons, avec seulement une augmentation modérée des infections mycosiques génitales bénignes, manifestations indésirables connues des inhibiteurs des SGLT2.^{15,16}

Outre les effets sur les événements CV, EMPA-REG OUTCOME avait planifié une étude préspécifiée visant à analyser les effets de l'empagliflozine sur les événements rénaux chez ces patients DT2 avec antécédents CV et un débit de filtration glomérulaire (DFG) égal ou supérieur à 30 ml/min/1,73 m² à l'inclusion.¹¹ Le critère d'évaluation composite, utilisé pour évaluer l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie comprenait la progression vers la macroprotéinurie, le doublement de la créatininémie, le recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou le décès lié à la maladie rénale. Ce critère est survenu moins fréquemment dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (hazard ratio (HR) = 0,61; IC 95%: 0,53-0,7; p < 0,001). Le doublement de la créatininémie a été réduit de 44% (p < 0,001), la nécessi-

sité de recourir à une thérapie de remplacement rénal a été diminuée de 55% (p = 0,04) et le critère composite fort comprenant le doublement de la créatininémie, le recours à une thérapie de remplacement ou le décès d'origine rénale a été abaissé de 46% (p < 0,001).¹¹ Ces résultats confirment ceux positifs obtenus dans une publication récente ayant analysé les effets de l'empagliflozine sur la microalbuminurie et la macroalbuminurie chez des patients DT2 présentant cette anomalie à l'inclusion.¹⁷ En groupant les résultats de cinq études versus placebo, il a été démontré une réduction significative (p < 0,001) de la microalbuminurie (-32%) et de la macroalbuminurie (-41%) avec l'empagliflozine. De façon intrigante, cette diminution semble être largement indépendante des effets métaboliques et hémodynamiques attribués à ce médicament (baisse du taux d'HbA1c, perte pondérale, diminution de la pression artérielle), ce qui suggère la possibilité d'un effet direct rénal de l'inhibiteur des SGLT2.¹⁷

ÉTUDE ELIXA

L'étude ELIXA visait à démontrer la sécurité CV du lixisénatide, un agoniste des récepteurs du GLP-1, chez des patients DT2 chez lesquels le traitement était initié dans les six mois suivant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde

ou angor instable).⁹ Les patients ont reçu, en double aveugle, soit du lixisénatide (10-20 µg une fois par jour), soit un placebo, en plus de leur traitement antidiabétique et CV standard, et ont été suivis pendant une période médiane de 25 mois (**tableau 1**). Le critère d'évaluation principal (critère composite comprenant la mortalité CV, les infarctus du myocarde, les AVC ischémiques et les hospitalisations pour angor instable) a été observé de façon comparable dans les deux groupes, à savoir chez 13,4% des patients traités par lixisénatide et 13,2% de ceux sous placebo. De même, il n'y a pas de différence notée en ce qui concerne les composantes individuelles de ce critère composite principal (**tableau 2**). Ces résultats démontrent donc la non-infériorité du lixisénatide par rapport au placebo, et donc la sécurité CV de cet agoniste des récepteurs du GLP-1, ce qui était l'objectif premier de cet essai. Par contre, le lixisénatide ne s'est pas montré supérieur au placebo et, de ce point de vue, a été associé à des résultats comparables à ceux qui avaient été rapportés précédemment avec les inhibiteurs de la DPP-4, comme discuté précédemment.⁶ Il est intéressant de noter que la population recrutée dans ELIXA⁹ était sensiblement la même que celle enrôlée dans l'étude EXAMINE ayant évalué l'alogliptine,⁴ à savoir des patients dans les suites d'un syndrome coronarien aigu récent.

ÉTUDE LEADER

Le protocole détaillé de l'étude LEADER a été publié¹⁸ et les caractéristiques des patients DT2 inclus dans cette étude, notamment en ce qui concerne leur profil de risque CV ont déjà fait l'objet de plusieurs publications.^{19,20} Il faut noter que cet essai, contrairement aux deux études précédentes, a recruté des patients en prévention secondaire (âge ≥ 50 ans avec un antécédent CV) et en prévention primaire (âge ≥ 60 ans avec au moins un facteur de risque CV) (**tableau 1**). Les patients DT2 ont été traités en double aveugle, soit par le liraglutide (titré à 1,8 mg/jour), soit par un placebo. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un décès de cause CV, d'un infarctus non mortel ou d'un AVC non mortel. Après un suivi médian de 3,8 années, ce critère a été atteint plus fréquemment dans le groupe placebo (14,9%) que dans le groupe liraglutide (13%). Les décès d'origine CV (-22%) et de toutes causes (-15%) ont été moins fréquemment observés sous liraglutide que sous placebo (**tableau 2**). Par contre, les incidences d'infarctus du myocarde non mortels, d'AVC non mortels et d'hospitalisations pour ICG n'ont pas été significativement diminuées par le liraglutide. La différence de mortalité CV n'apparaît qu'au-delà de la première année, mais a tendance à devenir de plus en plus importante avec la durée de l'essai.¹²

L'étude LEADER a également rapporté des résultats concernant les complications microvasculaires. L'incidence d'un critère composite combinant des événements rénaux et rétiniens a été significativement réduite dans le groupe liraglutide par rapport au groupe placebo (HR = 0,84; IC 95%: 0,73-0,97; p = 0,02). Cette différence était essentiellement due à une diminution des événements rénaux (progression vers la macroprotéinurie, doublement de la créatininémie avec DFG ≤ 45 ml/min/1,73 m², recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale: HR = 0,78; IC 95%: 0,67-0,92; p = 0,003) alors que

l'incidence des événements rétiniens n'a pas été significativement influencée.¹²

DISCUSSION

Les populations DT2 recrutées dans les différentes études, que ce soit les trois réalisées avec les gliptines³⁻⁵ présentées dans un article de 2015⁶ ou les trois analysées dans le présent travail, ne sont pas exactement comparables en termes de profil CV. Ainsi, dans EMPA-REG OUTCOME,¹⁰ tous les patients devaient avoir des antécédents CV, dans ELIXA⁹ tous avaient eu un syndrome coronarien aigu dans les six derniers mois et dans LEADER¹² ils avaient soit, si âgés de plus de 50 ans, des antécédents CV, soit, si âgés de plus de 60 ans, au moins un autre facteur de risque CV (**tableau 1**). L'effet éventuel de ces différences dans les populations étudiées n'est pas connu, mais, a priori, ne devrait pas être déterminant et, à tout le moins, suffisant pour expliquer les différences dans les résultats finaux obtenus. Des différences doivent donc être recherchées dans les mécanismes d'action et les effets propres des divers médicaments étudiés.

Les inhibiteurs des SGLT2 exercent des effets pléiotropes. En plus de la réduction de l'hyperglycémie, ils favorisent une certaine perte de poids, ils abaissent la pression artérielle et diminuent les taux sériques d'acide urique,^{15,16} et exercent d'autres effets favorables sur des marqueurs de risque CV.²¹ Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME concernant la réduction de la mortalité CV sont particulièrement impressionnantes, d'autant plus que la protection apparaît assez rapidement, dès les premiers mois de traitement.¹⁰ Cet effet ne paraît pas pouvoir s'expliquer uniquement par les légères réductions concomitantes du taux d'HbA1c, du poids corporel, du tour de taille, de la pression artérielle ou des taux sériques d'acide urique observés avec l'empagliflozine par rapport au placebo.²² Dès lors, un effet hémodynamique a été proposé, essentiellement lié à l'effet diurétique (conforté, par ailleurs, par l'augmentation de l'hématocrite – témoin de la réduction du volume plasmatique – et la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque), pour expliquer la réduction de la mortalité,²²⁻²⁶ mais il s'agit d'une hypothèse qui mérite confirmation.²⁷ Des hypothèses métaboliques alternatives, centrées sur des modifications d'utilisation de substrats énergétiques par le myocarde, ont été avancées tout récemment.^{28,29}

Les effets favorables de l'empagliflozine sur les hospitalisations pour ICG¹⁴ sont d'autant plus intéressants que d'autres classes de médicaments ont démontré être associées à un risque accru, comme les thiazolidinediones (glitazones)³⁰ ou encore ont été suspectées d'entraîner un risque accru, comme les inhibiteurs de la DPP-4 après les résultats de SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine.^{3,6} Comme la pioglitazone et l'empagliflozine réduisent tous les deux le risque d'événements CV, sans doute par des mécanismes différents et peut-être complémentaires, et comme le premier aggrave le risque de rétention hydrosodée³⁰ tandis que le second le réduit,²⁷ il paraît logique d'envisager une combinaison de ces deux médicaments, pour potentialiser la protection CV tout en minimisant le risque d'effets indésirables, comme suggéré récemment.³¹ Par ailleurs, chez des patients avec ICG, il paraît plus logique de

privilégier l'empagliflozine plutôt que le liraglutide, au vu de la comparaison des résultats sur les hospitalisations liées à cette complication (**tableau 2**).

Les résultats récemment publiés d'EMPA-REG OUTCOME ont démontré une réduction des événements CV chez les patients avec une insuffisance rénale et des événements rénaux avec l'empagliflozine par rapport au placebo.¹¹ Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les inhibiteurs des SGLT2 sont censés être moins efficaces comme agents antihyperglycémiant en présence d'une insuffisance rénale, en raison de leur mécanisme d'action spécifique.¹⁵ Par ailleurs, les premières études avaient suscité certaines réserves suite à la diminution du DFG en début de traitement.¹⁶ De ce point de vue, les résultats d'EMPA-REG OUTCOME sont non seulement rassurants, mais aussi prometteurs, avec une détérioration plus lente de la fonction rénale à plus long terme et une moindre survenue d'événements rénaux importants d'un point de vue clinique.¹¹

La sécurité CV des agonistes des récepteurs du GLP-1 avait déjà été démontrée dans des méta-analyses des essais cliniques de phase II-III, avec même la mise en évidence d'une certaine protection CV.³² ELIXA a confirmé la sécurité CV du lixisénatide, mais n'a pas démontré de supériorité de cet agoniste des récepteurs du GLP-1 par rapport à un placebo chez des patients DT2 ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans les six mois précédents.⁹ De ce point de vue, les résultats de LEADER sont nettement plus favorables que ceux d'ELIXA. En l'absence de comparaison directe, il est difficile de décider si la différence s'explique par la molécule, par le protocole d'étude ou par la population recrutée. Les patients inclus dans LEADER avaient un haut risque CV, cependant moindre que celui de la population d'ELIXA, comme déjà mentionné. Le suivi a été plus long dans LEADER que dans ELIXA, ce qui pourrait faciliter la mise en évidence d'un effet positif sur le plan CV. Néanmoins, le liraglutide en une injection par jour, en particulier à la dose de 1,8 mg une fois par jour, est connu pour exercer un effet plus marqué, sur la glycémie à jeun et sur le taux d'HbA1c, que le lixisénatide à la dose de 20 µg une fois par jour.³³ Il n'est cependant pas évident que la plus grande réduction du taux d'HbA1c avec le liraglutide comparé au lixisénatide (qui semble se retrouver, même s'il apparaît modeste, en comparant les données fragmentaires disponibles dans les deux études) puisse contribuer à expliquer les différences entre les résultats neutres dans ELIXA⁹ et ceux favorables dans LEADER.¹²

Contrairement à la diminution importante et rapide (déjà apparente dès les six premiers mois, mais qui ne progresse plus au cours du temps) observée dans la mortalité CV avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME, la réduction de

mortalité CV est certes moins marquée et n'apparaît qu'au-delà de la première année avec le liraglutide dans LEADER, mais elle semble offrir l'avantage de s'accentuer progressivement avec le temps.¹² Ces différences d'évolution suggèrent des mécanismes de protection différents avec les deux molécules. Si c'est le cas, il devrait être possible d'envisager une combinaison des deux approches pharmacologiques pour potentialiser l'effet protecteur CV, mais cette stratégie est grevée d'un surcoût évident. Ce type de combinaison pourrait, néanmoins, représenter une alternative à la combinaison gliptine-gliflozine discutée dans un autre article de ce numéro.³⁴

CONCLUSION

Les effets remarquables de l'empagliflozine, non seulement sur la mortalité CV et globale, mais aussi sur les hospitalisations pour ICG et sur les événements rénaux, rapportés dans EMPA-REG OUTCOME, devraient, à l'avenir, modifier la stratégie de prise en charge des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. Même si les résultats rapportés récemment avec le liraglutide dans LEADER peuvent paraître moins impressionnantes, ils n'en sont pas moins très intéressants, à la fois sur les plans CV et rénal. Le praticien devra choisir le meilleur traitement en fonction du profil de risque de son patient.

Conflit d'intérêts: Le Pr A. J. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, et Sanofi. Il a également été investigateur clinicien dans les études EMPA-REG OUTCOME et LEADER.

Le Dr Philippe Ernest a été co-investigateur dans l'étude EMPA-REG OUTCOME. Les autres auteurs de cet article n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'empagliflozine et le liraglutide ont démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire et totale chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) à haut risque, mais sans doute via des mécanismes différents
- Les critères de choix entre l'empagliflozine et le liraglutide chez le patient DT2 doivent être mieux précisés à l'avenir, mais la présence d'une insuffisance cardiaque doit faire privilégier l'empagliflozine
- Les résultats positifs d'EMPA-REG OUTCOME et de LEADER devraient influencer les recommandations futures dans le traitement du DT2

1 Scheen AJ. Editorial: Que penser de tous ces essais de non-inériorité pour démontrer la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments antidiabétiques ? Rev Med Suisse 2015;11:1515-6.
2 Ryden L, Shahim B, Mellbin L. Clinical implications of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: From DCCT to EMPA-REG. Clin Ther 2016;38:1279-87.
3 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et

al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
4 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35.
5 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. Diabetes Metab 2014;40:176-85.

Med 2015;373:232-42.
6 Scheen AJ. Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque: le point après l'étude TECOS. Rev Med Suisse 2015;11:1526-31.
7 Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. Diabetes Metab 2014;40:176-85.

8 ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
9 ** Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.
10 ** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular

outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
 11 ** Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; epub ahead of print.
 12 ** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; epub ahead of print.
 13 Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
 14 * Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.
 15 Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
 16 Scheen AJ. SGLT2 inhibition: Efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Exp Opin Drug Safety* 2015;14:1879-904.
 17 Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al.

The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; epub ahead of print.
 18 Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013;166:823-30 e5.
 19 Masniquel L, Leiter LA, Vidal J, et al. LEADER 5: Prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: Baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:29.
 20 Petrie JR, Marso SP, Bain SC, et al. LEADER-4: Blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Baseline data from the LEADER randomized trial. *J Hypertens* 2016;34:1140-50.
 21 Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
 22 * Scheen AJ. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab* 2016;42:71-6.
 23 DeFronzo RA. The EMPA-REG study:

What has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications* 2016;30:1-2.
 24 Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: Why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59:1333-9.
 25 Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016;39:717-25.
 26 Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016; epub ahead of print.
 27 Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME: Comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab* 2016;42:S1262-3636(16)30409-8.
 28 Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2016;65:1190-5.
 29 Mudaliar S, Allojo S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the

EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-22.
 30 De Flines J, Scheen AJ. Glitazones et insuffisance cardiaque: résultats des études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD. *Rev Med Suisse* 2007;3:1876-83.
 31 Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH, Schernthaner GH. EMPA-REG and other cardiovascular outcome trials of glucose-lowering agents: Implications for future treatment strategies in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2016;38:1288-98.
 32 Scheen AJ. Cardiovascular safety of albiglutide and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:667-9.
 33 Nauck M, Rizzo M, Johnson A, et al. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: A 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016; epub ahead of print.
 34 Scheen AJ, Paquot N. Combinaison gliptine-glipfloxine dans le traitement du diabète de type 2 *Rev Med Suisse* 2016;12:1384-8.

* à lire

** à lire absolument