

Kombination oraler Antidiabetika bei Typ-2-Diabetes

Was passt, was nicht?

Th. Siegmund

Bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes kann der Arzt heute auf verschiedene Substanzklassen zurückgreifen. Über Stärken und Schwächen dieser Substanzen und über Konsequenzen für die individualisierte Therapie informiert der folgende Beitrag.

— Neue Antidiabetika haben die Komplexität der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in den letzten Jahren erhöht. Während Metformin für die meisten Patienten immer noch die erste Wahl ist, gibt es durch das Mehr an oralen Antidiabetika (OAD) und GLP1-Rezeptoragonisten (GLP1-RA) zunehmend mehr Kombinationsmöglichkeiten. Neben der klassischen oralen Zweifach-Kombination wird immer häufiger eine orale Dreifach-Kombination eingesetzt. Nach Analyse der großen Endpunktstudien aus dem Jahr 2008 [1] spielt die Individualisierung der Therapie eine immer wichtigere Rolle [2].

Leitlinien und Langzeitstudien

Die zurzeit aktuellste Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist die der amerikanischen Endokrinologen aus dem Februar 2017 [3]. In diesen Empfehlungen sind die neuesten wissenschaftlichen Ergebnisse der letzten zwei Jahre bereits berücksichtigt und in einem Therapie-Flussschema zusammengefasst (Abb. 1).

Modernere OAD und GLP1-RA spielen bei der Therapie hier eine immer wichtigere Rolle, insbesondere bei Hochrisikopatienten aufgrund des in den Studien belegten hoch signifikanten Vorteils bei Mortalität und weiteren Endpunkten [4, 5, 6].

Im Lauf der letzten Jahrzehnte hat sich die Prognose der Pati-

enten mit Diabetes mellitus verbessert [7]. Das Defizit an Langzeitstudien in der Diabetologie wird zunehmend geringer, bis 2019 werden alle aktuell verfügbaren Substanzen eine solche Langzeit- bzw. Sicherheitsstudie vorweisen können.

In der Folge sollen die relevanten oralen Antidiabetika und die GLP1-RA bzgl. therapeutischem Einsatz, Kombierbarkeit und bekannter Effekte auf Endpunkte beleuchtet werden (Tab. 1).

Metformin

Metformin ist nach wie vor Mittel der ersten Wahl in der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes. Seit den Hinweisen auf eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte in der UKPD-Studie bei übergewichtigen Patienten ist der hohe Stellenwert dieser Substanz ungebrochen [8]. Für die Substanz sprechen das fehlende Hypoglykämierisiko und ein moderat günstiger Effekt auf das Gewicht. Kürzlich wurde die Kontraindikation Niereninsuffizienz deutlich gelockert. Die bisherige Grenze der GFR bis 60 ml/min (Dosis 2 x 1.000 mg) wurde

Welche Therapie führt am besten zum Ziel?



Dr. med. Thorsten Siegmund
Diabetes-, Hormon- und Stoffwechszentrum am Isar Klinikum, München



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

auf 30 ml/min bei Patienten mit stabiler Niereninsuffizienz gesenkt in einer reduzierten Dosis von 2 x 500 mg.

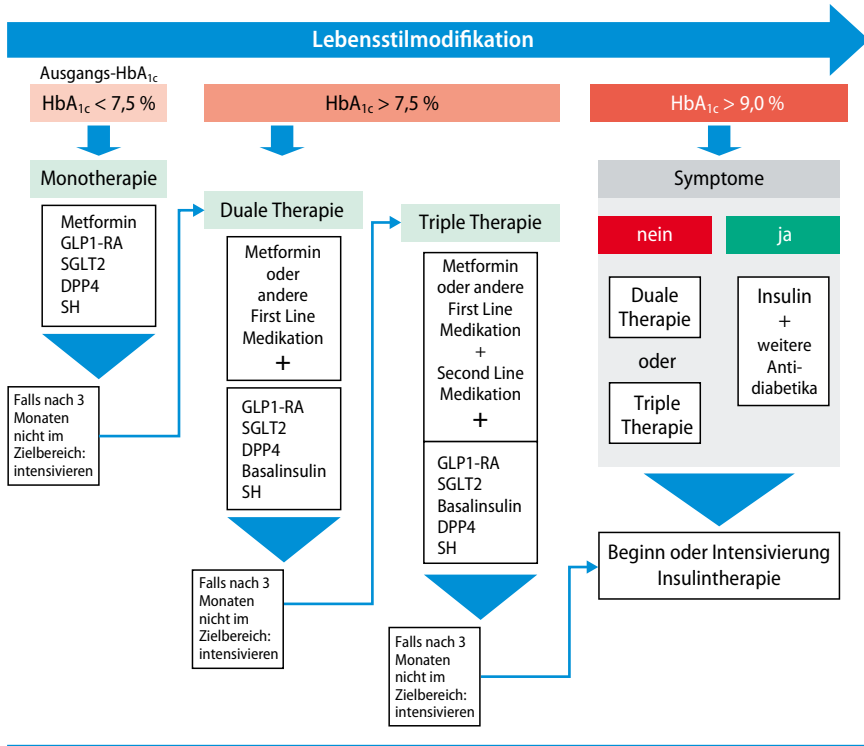
Ein Anfang dieses Jahres publiziertes Review der verfügbaren Literatur brachte Hinweise auf eine reduzierte Gesamtmortalität bei Patienten mit Niereninsuffizienz [9], nach dieser und anderen Untersuchungen profitierten auch Patienten mit Herzinsuffizienz [10, 11] oder Leberinsuffizienz hinsichtlich einer reduzierten Gesamtmortalität. Somit scheint die Lockerung der bisherigen Einsatzbeschränkungen gerechtfertigt. Metformin ist die Basis bzw. der Einstieg in die orale Therapie, es kann mit allen anderen oralen Antidiabetika und auch mit Insulin kombiniert werden.

Sulfonylharnstoffe

Die aktuell gebräuchlichen Sulfonylharnstoffe (SH) sind Glimperid, Glibenclamid, Gliclazid und Glipizid, in Deutschland werden primär Glibenclamid und Glimperid eingesetzt. In den aktuellen deutschen S3-Leitlinien aus 2013 [12] besitzen die Substanzen noch immer einen relevanten Stellenwert. In aktuelleren internationalen Leitlinien fällt deren Bewertung weniger positiv aus [3].

Die Substanzen senken effektiv den HbA_{1c} und haben z. T. nachgewiesene günstige Effekte auf mikrovaskuläre

Abb. 1 Therapie-Flusschema nach den aktuellen AACE/ACE-Leitlinien 2/2017



Folgeschäden. Aktuelle Metanalysen randomisiert kontrollierter sowie von Observationsstudien zeigen bei makrovaskulären Endpunkten bzw. bei der Mortalität eher ungünstige Ergebnisse, wobei Glimperid im Vergleich zu Glibenclamid besser abschneidet [13–16].

Die wichtigste Kontraindikation ist eine eingeschränkte Nierenfunktion. Zwar sind sie formal bis zu einer GFR von 30 ml/min zugelassen, mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung steigt jedoch das Hypoglykämierisiko deutlich an. Weitere ungünstige Effekte sind eine Gewichtszunahme und der im Vergleich mit anderen Substanzklassen schnellste Verlust an Betazellmasse. Eine Kombination mit allen gängigen oralen Antidiabetika oder GLP1-Rezeptoragonisten ist möglich, eine Ausnahme ist die Kombination mit Gliniden.

SGLT-2-Hemmer

Seit 2012 steht diese neue Substanzklasse zur Verfügung. In Deutschland sind derzeit Dapagliflozin und Empagliflozin bei Typ-2-Diabetes einsetzbar.

Die Niere spielt eine wichtige Rolle bei der Glukose-Homöostase. Bei Gesunden ist die Niere für ca. 20–25% der endogenen Glukoseproduktion verantwortlich. Bei einer mittleren Glukosekonzentration von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) werden täglich ca. 180 g Glukose filtriert und vollständig reabsorbiert. Verantwortlich hierfür sind zwei Transportertypen, ca. 90% der Re-Absorption wird durch SGLT2 in der Niere sichergestellt, SGLT1 ist für die restlichen 10% verantwortlich [17].

Bei Menschen mit Diabetes erreicht man durch die Hemmung des Transporters SGLT2 eine Absenkung der Nierenschwelle, d.h. die Glukose wird bereits bei nur leicht erhöhten Blutzuckerwerten über den Urin ausgeschieden. Die Effektivität hinsichtlich der Glukosesenkung wurde in vielen Studien belegt. Dies zeigt u. a. eine Metaanalyse von 45 klinischen Studien mit 11.232 Patienten mit einem Basis-HbA_{1c} von 6,9–9,2% mit einer HbA_{1c}-Senkung um durchschnittlich 0,79% in der Monotherapie bzw. 0,61%, wenn der SGLT2-Hemmer als

Add-on-Therapie im Vergleich zu Placebo [18] eingesetzt wurde.

Der erste in einer Sicherheitsstudie geprüfte SGLT2-Hemmer ist Empagliflozin. In der EMPA-REG OUTCOME-Studie wurden 7.020 Patienten mit Typ-2-Diabetes, einer kardiovaskulären Erkrankung und einer eGFR von > 30 ml/min untersucht [4]. Nach einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren zeigte sich der primäre Endpunkt, ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall, um 14% im Vergleich zu Placebo reduziert (HR 0,86; 95%-CI 0,74–0,99; p < 0,04). Für die Signifikanz hauptverantwortlich war die um 38% niedrigere Rate an kardiovaskulären Todesfällen (HR 0,62; 95%-CI 0,49–0,77; p < 0,001). Nicht signifikant um 13% reduziert waren nicht-tödliche Herzinfarkte, nicht signifikant um 24% erhöht waren nicht-tödliche Schlaganfälle.

Ein weiterer reduzierter sekundärer Endpunkt waren Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (HR 0,65; 95%-CI 0,50–0,85; p < 0,002). Von Interesse ist hierbei, dass eine signifikante Reduktion an Ereignissen, insbesondere unter der Therapie mit RAAS-Inhibitoren und Betablockern, auftrat, während die Signifikanz bei Patienten, die primär mit Diuretika behandelt wurden, verpasst wurde. Der günstige Effekt auf die Herzinsuffizienz könnte daher primär durch den diuretischen Effekt der SGLT-2-Hemmer erfolgt sein.

Eine neue Publikation präsentiert Effekte auf mikrovaskuläre Komplikationen an Niere und Auge [6]. Vor allem bei der Niere zeigte sich ein deutlicher protektiver Effekt hinsichtlich einer Verschlechterung der Nephropathie unter Empagliflozin (HR 0,61; 95%-CI 0,53–0,70; p < 0,001).

Besonders hervorzuheben sind die Ergebnisse zum Verlauf der Nierenfunktion unter Therapie: In den ersten Therapiewochen (Phase 1) kam es unter Empagliflozin zu einer kurzfristigen Abnahme der eGFR um 0,62 ± 0,04 ml/min/1,73 m², in Phase 2 (vierte bis letzte Behandlungswoche) blieb die GFR unter Empagliflozin nahezu stabil (jährliche Abnahme von 0,19 ± 0,11 ml/min/1,73

m²), während sie unter Placebo um 1,67 ± 0,13 ml/min/1,73 m² pro Jahr sank (p < 0,001). Nach Beendigung der Studie (Phase 3) nahm die GFR in den Empagliflozin-Gruppen geringfügig zu, während sie in der Placebogruppe keine Änderung aufwies.

Die nephroprotektive Wirkung von Empagliflozin ist vermutlich multifaktoriell bedingt. Effekte an der Macula densa führen zu einer Vasomodulation mit Abnahme der Hyperfiltration und des intra-glomerulären Drucks [19]. Als weitere Faktoren werden günstige Effekte auf die Gefäßsteifheit und den Gefäßwiderstand [20, 21], die Hyperurikämie oder das renale neuro-hormonelle System diskutiert [22, 23]. Diese Faktoren gleichen z. T. früheren Studien mit Medikamenten zur RAAS-Blockade [24–26]. Die RAAS-Blockade reduziert ebenfalls den intraglomerulären Druck [27, 28] und führt zunächst zu einer kurzfristigen Reduktion der GFR, langfristig jedoch ähnlich wie Empagliflozin zu einem Erhalt der Nierenfunktion.

Hinsichtlich der Reduktion der verschiedenen Endpunkte profitierten Patienten mit einer GFR < 60 ml/min vergleichbar wie Patienten mit einer GFR > 60 ml/min. Es kann angenommen werden, dass die GFR-Grenzen für SGLT2-Hemmer in der Zukunft gesenkt werden. In der EMPA-REG-Studie wurden bereits Patienten mit einer GFR bis 30 ml/min. eingeschlossen.

Die SGLT2-Hemmer sind mit allen anderen oralen Antidiabetika kombinierbar. Auch eine Kombination mit Insulin ist möglich.

Zu unerwünschten Ereignissen unter SGLT2-Hemmern kann die EMPA-REG-Studie [4] herangezogen werden. Relevante Unterschiede gegenüber Placebo fanden sich bei Genitalinfektionen, die im Studienverlauf unter Empagliflozin bei 6,8% der Patienten, unter Placebo bei 1,8% der Patienten auftraten. Andere relevante unerwünschte Ereignisse wie Hypoglykämien, akutes Nierenversagen, thromboembolische Ereignisse, Harnwegsinfektionen, Knochenbrüche waren in den beiden Gruppen ähnlich häufig.

Für die Nebenwirkung diabetische Ketoazidose gibt es wenige Fallbeschrei-

Tab. 1 Einsatz moderner Antidiabetika (Endpunktdaten)

Substanz	Erzielte Endpunkte
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> • Positive kardiovaskuläre Endpunktdaten bei übergewichtigen Patienten • In retrospektiven Studien Mortalitätsvorteil bei Herzinsuffizienz • Gastrointestinale Nebenwirkungen, Gefahr der Laktatazidose, gemäß Zulassung kontraindiziert bei Niereninsuffizienz (ab einer GFR von < 45 ml/min), formal kontraindiziert bei schwerer Herzinsuffizienz
SGLT-2-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin: signifikante Reduktion kardiovaskulärer Mortalität, Gesamtmortalität, dekompensierter Herzinsuffizienz, Reduktion der Nephropathieprogression • Dapagliflozin, Endpunktdaten der Sicherheitsstudie erwartet in 2019 • Hauptnebenwirkungen sind Genitalinfekte, gemäß Zulassung Einsatz bis zu einer GFR von 60 ml/min, Empagliflozin kann bis 45 ml/min fortgeführt werden, möglicherweise erhöhte Ketoazidoserate
GLP-1-Rezeptoragonisten	<ul style="list-style-type: none"> • Liraglutid reduziert die Mortalität, nicht-tödliche Herzinfarkte und die Progression der Nephropathie • Exenatid: Sicherheitsstudie beendet, Pressemitteilung: „Nicht-Unterlegenheit“ gegenüber Placebo nachgewiesen • Dulaglutid, Endpunktdaten erwartet in 2019 • Hauptnebenwirkungen gastrointestinal, zugelassen bis zu einer GFR von 30 ml/min
DPP-4-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin in Endpunktstudie im primären Endpunkt gegenüber Placebo nicht unterlegen, Nebenwirkungen auf Placeboniveau • Einsatz ist möglich in angepasster Dosis inkl. Niereninsuffizienz Stadium V • Saxagliptin in Endpunktstudie im primären Endpunkt gegenüber Placebo nicht unterlegen, Nebenwirkungen bis auf geringe (signifikant) Erhöhung der Rate an dekompensierter Herzinsuffizienz auf Placeboniveau, Einsatz ist möglich in angepasster Dosis bis zu einer GFR von 25 ml/min

bungen unter der Therapie mit Dapagliflozin. Die Ursachen dafür sind noch nicht vollständig geklärt. Bei dem in Deutschland nicht verfügbaren SGLT2-Hemmer Canagliflozin fiel in der Sicherheitsstudie CANVAS eine signifikant höhere Amputationsrate im Vergleich zu Placebo auf. Solche Befunde wurden bisher unter Empagliflozin oder Dapagliflozin nicht berichtet.

GLP1-Rezeptoragonisten

Ab 2007 wurden sukzessive verschiedene GLP1-Rezeptoragonisten eingeführt. Aktuell sind Exenatid, Liraglutid und Dulaglutid in Deutschland verfügbar. Aufgrund diverser günstiger Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutzucker, Cholesterin, Bluthochdruck und Körpergewicht bestanden Hoffnungen auf langfristig günstige prognostische Effekte.

Die Publikation der ersten Sicherheitsstudie 2015 für Lixisenatid bei Pa-

tienten nach akutem Koronarsyndrom [29] erreichte den primären Endpunkt, die Nicht-Unterlegenheit der Substanz gegenüber Placebo. Eine Überlegenheit im Sinne einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte gegenüber Placebo konnte nicht gezeigt werden. Dies könnte u. a. an der eher kurzen medianen Studiendauer von nur 25 Monaten gelegen haben. 2016 wurden dann die Ergebnisse der LEADER-Studie, der Sicherheitsstudie zu Liraglutid, publiziert [5]. Der mediane Follow-up betrug hier 3,8 Jahre. Interessanterweise wiesen die beiden Gruppen erst nach ca. 18 Monaten langsam Unterschiede hinsichtlich der Ereignisrate auf. Insgesamt wurden 9.340 Patienten randomisiert.

Liraglutid erzielte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo beim primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall) mit einer HR von 0,87 (95%-CI 0,78–0,97; p = 0,01 für

Überlegenheit). Die sekundären Endpunkte kardiovaskulärer Tod (HR 0,78; 95%-CI 0,66–0,93; $p = 0,007$) und Gesamtmortalität (HR 0,85; 95%-CI 0,74–0,97; $p = 0,02$) waren signifikant reduziert, die Endpunkte nicht-tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz waren reduziert, erreichten aber nicht das Signifikanzniveau.

Bei mikrovaskulären Folgeschäden zeigten sich Vorteile für die Behandlung mit Liraglutid. Der mikrovaskuläre Endpunkt bestand aus der Kombination von mikrovaskulären Nieren- und Augenereignissen. Für die Niere lag die HR unter Liraglutid bei 0,78 (95%-CI 0,67–0,92; $p = 0,003$). Die Inzidenz von Retinopathie-Ereignissen war im Liraglutid-Arm dahingegen nicht reduziert (HR 1,15; 95%-CI 0,87–1,52; $p = 0,33$).

Welche substanzspezifischen Effekte von Liraglutid für die günstige Wirkung an der Niere verantwortlich sind, ist noch nicht völlig geklärt. Es gibt Hinweise, dass neben der Blutdrucksenkung direkte Effekte am Glomerulum verantwortlich sind, wie Reduktion der Albuminausscheidung und des intraglomerulären Druckes sowie antiinflammatorische Prozesse direkt an der Niere [30–32].

Von besonderem Interesse in der LEADER-Studie [5] war die Analyse der unerwünschten Nebenwirkungen. Während sind gastrointestinale Nebenwirkungen, die im Lauf der Therapie aber deutlich abnehmen und nur selten zum Therapieabbruch führen. Die Befürchtung einer erhöhten Rate an Pankreatitiden wurde nicht bestätigt: Unter Liraglutid traten 18 Fälle, unter Placebo 23 Fälle auf. Auch hinsichtlich Neoplasien gab es keine signifikanten Unterschiede. Unter Liraglutid traten etwas mehr Pankreaskarzinome (13 vs. 5 Fälle), aber etwas weniger Prostatakarzinome (26 vs. 47) und Leukämien (5 vs. 14) auf.

Die Sicherheitsstudie zu Exenatid (NCT01144338), einem weiteren in Deutschland verfügbaren GLP1-RA, wurde vor Kurzem beendet. Die Daten werden hierzu in den kommenden Monaten veröffentlicht.

Für den dritten in Deutschland verfügbaren GLP1-RA, Dulaglutid, werden

die Ergebnisse der Sicherheitsstudie in 2019 erwartet (NCT01394952).

Eine weitere Substanz, Semaglutid, konnte in einer Studie nach nur 104 Wochen bereits eine signifikante Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes zeigen [33]. Die Markteinführung wird 2018 erwartet.

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse zu GLP1-RA nicht durchgängig eine Überlegenheit, sodass zurzeit nicht von einem Klasseneffekt gesprochen werden kann. Es ist noch unklar, ob die Unterschiede mit unterschiedlichen Eigenschaften der einzelnen Substanzen oder mit dem Studiendesign erklärbar ist. Festzuhalten ist, dass die günstigen Daten unter Liraglutid bisher nur bei einem Hochrisikokollektiv mit überwiegend stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen wurden.

Die GLP1-RA sind außer mit DPP-4-Hemmern mit allen anderen oralen Antidiabetika kombinierbar. In der Kombination mit Insulin liegen für die einzelnen GLP1-RA unterschiedliche Zulassungen vor.

DPP-4-Hemmer

Ähnlich wie bei den GLP1-RA wurden auch bei den DPP-4-Hemmern diverse Effekte auf kardiale Parameter intensiv diskutiert [34, 35]. Tierexperimentelle Studien deuten auf eine mögliche kardioprotektive Wirkung hin, insbesondere nach einer akuten Ischämie [36]. In Metaanalysen aus den klinischen Phase-II- und -III-Studien zeigte sich unter einer DPP-4-Hemmer-Therapie ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wobei eine Interpretation dieser Analysen vorsichtig erfolgen muss [37].

In den drei kardiovaskulären Sicherheitsstudien für Saxagliptin (SAVOR-TIMI), Alogliptin (EXAMINE) und Sitagliptin (TECOS) zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des primären kardiovaskulären Endpunktes beim Vergleich zwischen DPP-4-Hemmern und Placebo [38–40]. Dies deutet zumindest auf eine kardiovaskuläre Sicherheit der Therapie hin. Einen spezifischen Nutzen im Sinne einer Risikoreduktion für makrovaskuläre Endpunkte wurde bisher nicht nachgewiesen, allerdings muss man sich

bewusst machen, dass diese Sicherheitsstudien primär auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt wurden.

Der Einfluss der DPP-4-Hemmer auf die Häufigkeit stationärer Aufnahmen wegen einer Herzinsuffizienz ergab eine bis dato ungeklärte leicht, aber signifikant erhöhte Rate für Saxagliptin (3,5% vs. 2,8%, RR 1,27) und eine nicht signifikant erhöhte Rate für Alogliptin. Nur unter Sitagliptin zeigte sich diese unauffällig auf Placeboniveau. Auf mikrovaskulärer Ebene gibt es erste Hinweise auf einen progressionshemmenden Effekt der diabetischen Nephropathie [41].

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: **Combination of oral antidiabetic drugs: What fits together?**
Type 2 diabetes / antihyperglycemic medication / SGLT2 inhibitors / GLP1-receptor agonist / DPP-4-inhibitor

→ Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Thorsten Siegmund
Diabetes-, Hormon- und Stoffwechsellabor am Isar Klinikum, München,
Innere Wiener Straße 59
D-81667 München
E-Mail: thorsten_siegmund@gmx.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Für aktuelle orale Antidiabetika und auch für GLP1-RA liegen zunehmend relevante Studienergebnisse vor, die Stärken und Schwächen der einzelnen Substanzen zeigen.
2. Neben Metformin verfügen wir mittlerweile für den SGLT2-Hemmer Empagliflozin und den GLP1-RA Liraglutid über positive Endpunktdaten, die bereits Einfluss auf neueste internationale Leitlinien genommen haben.
3. Die neuen Daten sind mit ein Grund dafür, dass neben einer 2-fach oralen Therapie auch 3-fach orale Therapien bzw. Kombinationen mit GLP1-RA zunehmen.
4. Dennoch sollte Insulin nicht vergessen werden, insbesondere bei einer ausgeprägten Entgleisung des Glukosewerts.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

- 1 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559
- 2 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
- 3 Garber, AJ, PhD, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2017, Executive Summary. *Endocrine Practice* 2017; (23)2:207-38.
- 4 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- 5 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- 6 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334
- 7 Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–1523
- 8 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865
- 9 Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200.
- 10 Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–2351
- 11 Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circulation Heart failure* 2013; 6: 395–402
- 12 http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf
- 13 Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10):938-53.
- 14 Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(4).
- 15 Bain S, Druyts E, Balijepalli C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):329-335.
- 16 Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(1):43-51.
- 17 Wilding JPH: The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 63: 1228–1237, 2014.
- 18 Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262–274, 2013
- 19 Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014; 57: 2599-602.
- 20 Hilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1180-93.
- 21 Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 28.
- 22 Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Sodium glucose cotransport-2 inhibition and intrarenal RAS activity in people with type 1 diabetes. *Kidney Int* 2014; 86: 1057-8.
- 23 Jordan J, Tank J, Heusser K, et al. Empagliflozin has no discernable effect on muscle sympathetic nerve activity in patients with type 2 diabetes despite reductions in blood pressure and weight. *Diabetes* 2014; 63: Suppl 1: A265 (poster).
- 24 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851- 60.
- 25 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- 26 Parving H-H, Brenner BM, McMurray JVV, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-13.
- 27 Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-20.
- 28 Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 251-87.
- 29 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(23):2247-57.
- 30 Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 2014;10:88- 103.
- 31 Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int* 2014;86:701-11.
- 32 Bisgaard LS, Bosteen MH, Fink LN, et al. Liraglutide Reduces Both Atherosclerosis and Kidney Inflammation in Moderately Uremic LDLr-/- Mice. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168396
- 33 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators.. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
- 34 Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187–215
- 35 Deacon CF, Marx N. Potential cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 337–351
- 36 Hocher B, Sharkovska Y, Mark M et al. The novel DPP-4 inhibitors linagliptin and BI 14 361 reduce infarct size after myocardial ischemia / reperfusion in rats. *Int J Cardiol* 2013; 167: 87–93
- 37 Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 112–120
- 38 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
- 39 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: 1327–1335.
- 40 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
- 41 Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(4):696-705.