

Kardiovaskuläre Trials mit Antidiabetika

Löst die Glukosesenkung das Problem?

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit Abstand die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes; etwa zwei Drittel von ihnen versterben letztlich an einem kardiovaskulären Ereignis (17). Eine individuelle Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes ist zum Beispiel mit den Pooled Cohort Equations möglich, die von der Amerikanischen kardiologischen Gesellschaft veröffentlicht wurden und über das Internet verfügbar sind (22). Ein 58-jähriger weisser Mann mit Typ 2 Diabetes, einem Gesamtcholesterin von 190 mg und einem HDL-Cholesterin von 38 mg/dl, der nie geraucht hat und unter antihypertensiver Therapie einen systolischen Blutdruck von 135 mmHg aufweist, hat ein berechnetes Risiko von 20% über 10 Jahre ein atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden; das Lebenszeitrisko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei diesem Patienten liegt sogar bei fast 70%. Der besprochene Patient ist durchaus ein typischer Patient aus der Diabetes-Sprechstunde ist; das Beispiel illustriert damit das sehr hohe kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Typ 2 Diabetes.

Besonders schlecht ist die Prognose bei jenen Diabetes-Patienten mit Diabetes, die bereits eine koronare Herzerkrankung entwickelt haben. Dies zeigt etwa eine Studie aus unserer Arbeitsgruppe: bei Typ 2 Diabetes Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzerkrankung lag die Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse über einen Zeitraum von 8 Jahren bei über 50%.

Nicht erst Diabetes ist mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert; bereits eine gestörte Glukosetoleranz, also ein Prädiabetes, geht, wie u.a. Arbeiten unserer Gruppe zeigten, mit einem deutlich gesteigerten kardiovaskulären Risiko einher (23, 26). Betrachtet man die Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes, ist dies nicht weiter erstaunlich: Lange bevor es zur Manifestation eines Typ 2 Diabetes kommt, bestehen in aller Regel Insulinresistenz und die damit assoziierten Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms, also zentral betonte Adipositas, erhöhter Blutdruck und Dyslipidämie (8, 24). Alle diese Faktoren tragen zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bereits vor der Diabetesmanifestation bei. Kann dann im weiteren Verlauf die Insulinbildung in den β -Zellen des Pankreas mit dem durch Insulinresistenz gesteigerten Bedarf nicht mehr mithalten, wird ein Diabetes manifest (8). Bedingt unter anderem durch direkte glukotoxische Effekte am Endothel steigt das kardiovaskuläre Risiko noch einmal deutlich an (28).

Diabetes mellitus wird über die Blutglukosewerte definiert (4), und es erscheint deshalb naheliegend, das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Diabetespatienten durch eine Senkung der Blutglukose zu reduzieren. Wie gesagt ist jedoch bei Typ 2 Diabetes die erhöhte Glukose zumindest nicht der einzige, in aller Regel auch nicht der wichtigste Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Es würde deshalb überraschen, wenn die Glukosesenkung allein das kardiovaskuläre Problem von Patienten mit Typ 2 Diabetes lösen würde.



Prof. Dr. med. Christoph H. Säly
Feldkirch, Triesen

Wie tief soll der HbA1c für eine optimale kardiovaskuläre Prognose gesenkt werden?

Was zeigen nun klinische Studien zur Wirksamkeit der Glukosesenkung hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse? In der klassischen United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wurden über 4000 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes verschiedenen Interventionen zugeordnet, u. a. einer intensivierten versus einer kontrollierten Glukosesenkung (3). Über einen Zeitraum von 10 Jahren konnten zwar mikrovaskuläre Diabeteskomplikationen – also Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie – signifikant reduziert werden, nicht jedoch makrovaskuläre Diabeteskomplikationen wie Myokardinfarkte, Schlaganfälle und mit peripher arterieller Verschlusskrankheit assoziierte kardiovaskuläre Ereignisse.

Ein Einwand gegen die UKPDS-Ergebnisse war, dass die intensivierete Glukosekontrolle in dieser Studie nicht besonders aggressiv war (7.0 bzw. 7.4% im Insulin/Sulfonylharnstoff- bzw. im Metformin-Arm der Studie). Drei grosse rezenterer Studien untersuchten in der Folge die Wirkung einer aggressiveren Glukosesenkung auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (7, 10, 21).

In der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Studie wurden 11 140 Patienten mit Typ 2 Diabetes aufgenommen, welche einer intensiven Kontrolle mit einem Ziel-HbA1c von $\leq 6,5$ zugeordnet wurden, oder einer Standard-Glukosekontrolle entsprechend den regionalen Leitlinien (21). Der kumulierte Endpunkt makro- plus mikrovaskulärer Komplikationen konnte über einen Zeitraum von 5 Jahren signifikant um 14% gesenkt werden; makrovaskuläre Ereignisse wurden jedoch nicht beeinflusst. Ähnliche Ergebnisse ergaben die Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (10) und der Veteran's Affairs Diabetes Trial (VADT) (7). Auch in diesen beiden Studien konnte eine aggressivere Glukosesenkung während der Dauer der Studie kardiovaskuläre Ereignisse nicht signifikant reduzieren.

Eine langfristige Nachbeobachtung der Patienten aus der UKPDS über weitere 10 Jahre zeigte schliesslich doch eine signifikante Reduktion von Myokardinfarkten durch die straffere Glukosesenkung sowohl mit einer Sulfonylharnstoff/Insulin-basierten Therapie als auch mit einer Metformin-basierten Therapie (14). Auch eine Nachbeobachtung der Patienten aus dem VADT zeigte eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im weiteren Verlauf nach Abschluss der Studie bei jenen Patienten, die ursprünglich dem intensiver therapierten Arm zugeordnet waren (12). In der ADVANCE-Studie wurde eine ähnliche Beobachtung aber nicht gemacht (30). Die

Ergebnisse aus UKPDS und VADT deuten aber doch darauf hin, dass eine konsequente Glukosekontrolle langfristig bei Patienten mit Typ 2 Diabetes einen Vorteil auch hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bringen dürfte. Bei Typ 1 Diabetes zeigte, ganz analog zum Typ 2 Diabetes, die **Diabetes Control and Complications (DCCT)** Studie während der eigentlichen Studiendauer keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (2), während die Nachbeobachtung über den langen Zeitraum von 17 Jahren eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei den Patienten ergab, die in der Studie zu einer konsequenteren Glukosekontrolle randomisiert worden waren (18).

Hypoglykämien verlängern das Aktionspotential und führen zu einer myozytären Kalzium-Überladung

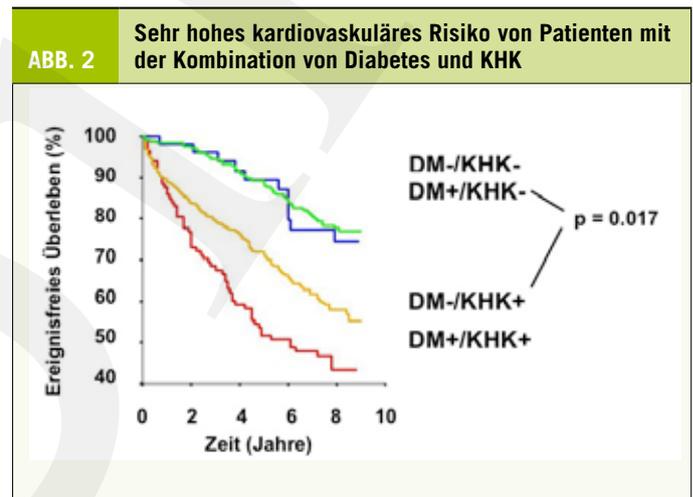
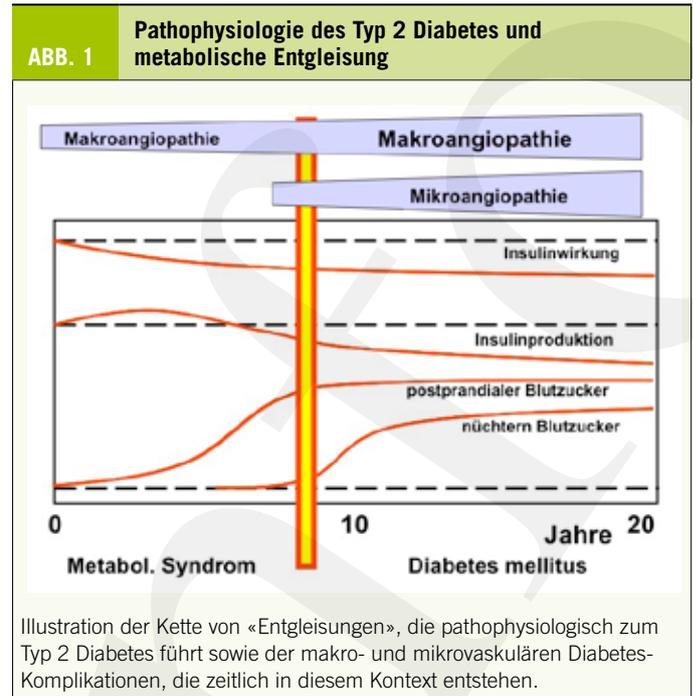
Ein beunruhigendes Signal ergab die ACCORD-Studie (10). Hier war die aggressivere Glukosesenkung nicht nur nicht nützlich hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, sondern schädlich: Die Sterblichkeit und im Besonderen die kardiovaskuläre Sterblichkeit war höher bei den aggressiver behandelten Patienten. In der Tat kann eine allzu strenge Glukosesenkung Probleme mit sich bringen. Vor allem ist eine strenge Glukosesenkung mit Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin mit einer höheren Inzidenz an Hypoglykämien assoziiert. Hypoglykämien wiederum sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verknüpft (15): Sie verlängern das Aktionspotential und führen zu einer myozytären Kalzium-Überladung. Diese beiden Mechanismen sind pro-arrhythmogen (20). Diabetes selbst und die häufig bei Diabetes vorhandene koronare Herzerkrankung führen ebenfalls zur Verlängerung des Aktionspotentials und zu myozytärer Kalzium-Überladung (20). In Summe haben deshalb Diabetespatienten mit kardiovaskulärer Komorbidität ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien bei allzu aggressiver Glukosesenkung; Hypoglykämien sollten deshalb bei diesen Patienten besonders vermieden werden.

In Anbetracht der aktuellen Datenlage, die keine klare generelle Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine aggressive Glukosesenkung zeigt, empfiehlt die *American Diabetes Association* einen HbA1c-Wert <7,0% primär zur Prävention mikrovaskulärer Ereignisse (4). Die Befunde aus den Nachbeobachtungen der grossen Interventionsstudien deuten auf einen langfristig doch vorteilhaften Effekt einer aggressiveren Glukosesenkung hin. Besonders bei jüngeren Patienten mit weniger Komorbiditäten kann deshalb ein HbA1c-Ziel <6,5% zur Prävention makrovaskulärer Ereignisse als sinnvoll erachtet werden.

Gibt es substanzspezifische kardiovaskuläre Vorteile einzelner Diabetes-Medikamente?

Eine wichtige Frage ist nun, ob bestimmte Antidiabetika einen spezifischen kardiovaskulären Vorteil haben. In die **Outcome Reduction with Initial Glargin Intervention (ORIGIN)** Studie wurden über 12500 Patienten randomisiert zu einer Therapie mit Insulin Glargin oder zu Standardbehandlung (9). Gesamtmortalität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse waren in beiden Behandlungsgruppen praktisch identisch; Insulin Glargin zeigte sich als kardiovaskulär sicher, konnte jedoch keinen kardiovaskulären Vorteil über die Standardbehandlung hinaus erzielen.

Für **Metformin** gibt es eine kleine Subgruppenanalyse aus der UKPDS, die auf einen Benefit mit Metformin hindeutet (1). Es wurden in diese Analyse 1704 übergewichtige Patienten eingeschlossen. Bei insgesamt 342 Patienten die eine intensiviertere Therapie mit Metformin erhielten, konnte gegenüber den Patienten mit konventi-



oneller Therapie eine 36%ige Reduktion der Gesamtmortalität beobachtet werden. Ausgehend von dieser Subgruppenanalyse ist es jedoch nach heutigen Qualitätsansprüchen an klinische Studien nur schwer möglich, allgemein gültig einen kardiovaskulären Vorteil durch die Behandlung mit Metformin zu postulieren.

Nicht bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, aber bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz deutete die **STOP-NIDDM**-Studie auf eine kardiovaskuläre Ereignisreduktion mit dem Diabetesmedikament **Acarbose** hin, das die α -Glucosidase hemmt, ein Enzym, welches im Darm die Hydrolyse von Oligo-, Tri- und Disacchariden zu Glucose und anderen Monosacchariden katalysiert (5). Dadurch wird der postprandiale Blutzuckeranstieg verringert. Die Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte war jedoch nicht der primäre Endpunkt dieser Studie.

GLITAZONE

Primär auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zielte der **Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROACTIVE)** ab (6). Hier wurden 5238 Patienten mit Typ 2 Diabe-

tes und makrovaskulären Erkrankungen randomisiert zu Pioglitazon 45 mg/Tag versus Placebo; die Patienten wurden 3 Jahre nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war in PROACTIVE sehr breit angelegt. Er umfasste neben Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall und akutem Koronarsyndrom auch Beinamputationen, koronare Revaskularisierungen und Revaskularisierungen von Beinödemen. Dieser weit gefasste primäre Endpunkt wurde nicht signifikant reduziert. Der sekundäre Endpunkt schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, welcher Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall beinhaltete, konnte jedoch durch Pioglitazon signifikant um 16% reduziert werden. Auch eine nachfolgende Metaanalyse bekräftigte die kardioprotektive Wirkung von Pioglitazon (16).

Dieser Befund stand sehr im Gegensatz zu den Ergebnissen einer Metaanalyse zu **Rosiglitazon** (19): Rosiglitazon war mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Daraufhin forderte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA 2008, dass bei allen neuen Antidiabetika eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos ausgeschlossen werden muss (13). In weiterer Folge wurden deshalb für alle neu zugelassenen Antidiabetika kardiovaskuläre Sicherheitsstudien veranlasst.

Es ist sehr wichtig sich diesen historischen Hintergrund vor Augen zu führen, wenn man diese Studien beurteilt. Ziel dieser Studien war es nicht primär, eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mit den neuen Medikamenten zu zeigen. Vielmehr musste auf die Forderung der FDA hin deren kardiovaskuläre Sicherheit belegt werden.

DPP-4-Hemmer

So wurden etwa in die **Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE)** 5380 Patienten mit Typ 2 Diabetes und akutem Koronarsyndrom randomisiert zu dem Dipeptidyl-Peptidase (DPP)4 Hemmer Alogliptin oder Placebo und dann über einen medianen Zeitraum von 18 Monaten nachverfolgt (27). Alogliptin zeigte sich in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko sicher: es traten nicht mehr kardiovaskuläre Ereignisse unter Alogliptin als unter Placebo auf. Auch Todesfälle, Hypoglykämien, Krebs, Pankreatitiden oder Nierenversagen waren ähnlich häufig mit Alogliptin wie mit Placebo.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der **Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR – TIMI 53)** Studie mit den DPP4 Hemmer Saxagliptin (25). Allerdings wurde in dieser Studie ein beunruhigendes Signal beobachtet: mit Saxagliptin traten 27% mehr Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz auf als unter Placebo. In weiterer Folge wurde eine Post-hoc-Analyse der EXAMINE-Studie mit Fokus auf Herzinsuffizienz durchgeführt. Diese zeigte keine signifikante Zunahme von Herzinsuffizienz mit Alogliptin.

Eine weitere kardiovaskuläre Endpunktstudie mit einem DPP4-Hemmer, der **Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS)**, wurde 2015 publiziert (11). In diese Studie wurden 14671 Patienten mit Typ 2 Diabetes und etablierter kardiovaskulärer Erkrankung randomisiert zu Sitagliptin versus Placebo. Der mediane Follow-up Zeitraum waren 3 Jahre. Der mittlere HbA1c wurde in TECOS um 0,3% erniedrigt; was natürlich nur eine marginale HbA1c Senkung darstellen würde. Es muss jedoch betont werden, dass nicht die Glukose-senkende Wirkung von Sitagliptin zur Prüfung stand. Es war im Studienprotokoll eine Behandlung aller Patienten nach den aktuellen Leitlinien gefordert,

Patienten im Placeboarm erhielten deshalb mehr andere antidiabetische Medikamente als jene im Sitagliptin-Arm. Geprüft wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin, und diese konnte bestätigt werden: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse traten gleich häufig unter Sitagliptin als unter Placebo auf. Das gleiche galt für Todesfälle und auch für das Neuauftreten von Herzinsuffizienz. Sitagliptin war also wie Alogliptin nicht mit inzidenter Herzinsuffizienz assoziiert. Es ist gut möglich, dass das Signal hin zu mehr Herzinsuffizienzfällen in SAVOR-TIMI53 nur ein Zufallsbefund war – wenn zahlreiche potentielle unerwünschte Nebenwirkungen zwischen zwei Behandlungsarmen verglichen werden, kann durchaus der eine oder andere Effekt zufällig eine signifikante Häufung in der Behandlungsgruppe zeigen.

SGLT2-Hemmer

Die mit sehr grossem Abstand wichtigste kardiovaskuläre Ereignisstudie zu Diabetesmedikamenten ist die **EMPA-REG-OUTCOME-Studie** (29). EMPA-REG-OUTCOME wurde, ebenso wie die oben beschriebenen Studien zu DPP4-Hemmern, primär durchgeführt, um die kardiovaskuläre Sicherheit von **Empagliflozin** entsprechend den Auflagen der FDA zu beweisen. Es wurden 7020 Patienten mit Typ 2 Diabetes und etablierter kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen, der HbA1c zu Studienbeginn lag bei 7,9%. Die Patienten wurden randomisiert zu Empagliflozin 10 mg/Tag, Empagliflozin 25 mg/Tag, oder Placebo; dann wurden sie über einen medianen Zeitraum von 3,1 Jahren nachverfolgt. Zur sehr grossen Überraschung der internationalen Fachwelt wurde in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie jedoch nicht nur die kardiovaskuläre Sicherheit von Empagliflozin sondern auch die kardiovaskuläre Überlegenheit dieses Medikaments gezeigt. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch Empagliflozin gegenüber Placebo um 14% reduziert, in der untersuchten kardiovaskulären Hochrisikopopulation lag die *Number Needed to Treat* bei 63. Kardiovaskuläre Todesfälle wurden noch stärker, um 38% reduziert, und auch die Gesamtmortalität wurde signifikant um 33% vermindert.

Interessant ist, dass durch Empagliflozin Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz bereits kurz nach Therapiebeginn stark reduziert wurden; insgesamt wurde dieser Endpunkt um 35% reduziert. Subgruppenanalysen zeigten konsistente Ergebnisse der kardiovaskulären Ereignisreduktion durch Empagliflozin bei verschiedenen Patientengruppen; im besonderen profitierten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in gleichem Ausmass wie Patienten mit normaler Nierenfunktion. Erwähnenswert ist, dass nicht-tödliche Myokardinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle durch die Behandlung mit Empagliflozin nicht signifikant reduziert wurden. Dies deutet auf einen nicht primär anti-atherosklerotischen Mechanismus der Substanz hin, kann jedoch keine definitive Erklärung für das Ergebnis der EMPA-REG-OUTCOME-Studie geben. Im Kontext der Beobachtungen aus früheren Interventionsstudien zur Glukosesenkung erscheint es ausgeschlossen, dass der Effekt von Empagliflozin allein durch die Glukosesenkung erzielt worden ist.

Empagliflozin ist ein Hemmer des Natrium-Glucose-Cotransporters (SGLT2), der am proximalen Tubulus für die renale Rückresorption von Glukose und Natrium verantwortlich ist, und wirkt damit auch als mildes Diuretikum (29). Dies kann gut die Reduktion von Hospitalisierungen für Herzinsuffizienz klären. Darüber hinaus übt der Wirkmechanismus von Empagliflozin eine Blutdrucksenkende und Gewicht-reduzierende Wirkung aus. Möglicherweise

kann der insgesamt günstige kardiovaskuläre Effekt von Empagliflozin durch diese Kombination von positiven Wirkungen, also von Blutglukosesenkung, von Blutdrucksenkung, und Gewichtsreduktion erklärt werden. Letztlich bleibt derzeit aber noch unklar, weshalb Empagliflozin signifikant kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann.

Wie auch immer, Empagliflozin ist derzeit das einzige Antidiabetikum mit klar nachgewiesenem positivem kardiovaskulärem Effekt. Die Wertigkeit von SGLT2-Hemmern in der Diabetesbehandlung, spezifisch von Empagliflozin, ist damit natürlich weit nach vorne gerückt. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie Patienten mit Diabetes und bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen untersucht wurden und nicht beliebige Patienten mit Diabetes.

Die Amerikanische Diabetesgesellschaft bleibt deshalb bei ihrer grundsätzlichen Empfehlung, die Glukose-senkende Therapie mit Metformin zu beginnen und bei unzureichender HbA1c Senkung eine weitere Substanz zuzugeben, wobei diese weitere Substanz neben Empagliflozin auch eines der anderen Antidiabetika sein kann (4).

Prof. Dr. med. Christoph H. Säly, FESC

Abteilung für innere Medizin und Kardiologie,
Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, A
Vorarlberg Institute for Vascular Investigation (VIVIT), Feldkirch, A
Private Universität im Fürstentum Liechtenstein (UFL), Triesen, FL
christoph.saely@lkhf.at

Literatur:

1. UKPDS Study Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 352:854-865
2. DCCT Study Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine* 329:977-986
3. UKPDS Study Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 352:837-853
4. American Diabetes Association (2016) Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 39 Suppl 1:S4-5
5. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. (2003) Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Jama* 290:486-494
6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 366:1279-1289
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 360:129-139
8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005) The metabolic syndrome. *Lancet* (London, England) 365:1415-1428
9. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. (2012) Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine* 367:319-328
10. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358:2545-2559
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. (2015) Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 373:232-242
12. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL et al. (2015) Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 372:2197-2206
13. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ (2013) The cardiovascular safety of diabetes drugs—insights from the rosiglitazone experience. *The New England journal of medicine* 369:1285-1287
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 359:1577-1589
15. Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. (2011) Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34:1164-1170

Take-Home Message

- ◆ Typ 2 Diabetes ist mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko assoziiert, für das die erhöhte Glukose selbst aber nicht alleine verantwortlich ist.
- ◆ Die Senkung des HbA1c < 7.0% ist sehr wichtig zur Prävention mikrovasculärer Diabetes-Komplikationen; makrovaskuläre Diabetes-Komplikationen werden durch die Glukosesenkung jedoch allenfalls auf sehr lange Sicht hinaus reduziert.
- ◆ Die amerikanische Arzneimittelbehörde hat gefordert, dass für alle neu zugelassenen Antidiabetika Studien durchgeführt werden, die ihre kardiovaskuläre Sicherheit beweisen.
- ◆ DPP-4 Hemmer haben sich in diesen Studien als sicher erwiesen.
- ◆ Es gibt aus früheren Studien Hinweise darauf, dass Metformin und Pioglitazon sich günstig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken.
- ◆ Kürzlich zeigte die EMPA-REG-OUTCOME Studie eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sowie der Gesamtmortalität durch den SGLT2 Hemmer Empagliflozin.

Interessenkonflikt: Der Autor hat von folgenden Unternehmen Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp&Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Servier, Takeda

16. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. (2007) Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Jama* 298:1180-1188
17. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK et al. (2001) Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44 Suppl 2:S14-21
18. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 353:2643-2653
19. Nissen SE, Wolski K (2007) Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine* 356:2457-2471
20. Nordin C (2010) The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 53:1552-1561
21. Patel A, Macmahon S, Chalmers J et al. (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358:2560-2572
22. Preiss D, Kristensen SL (2015) The new pooled cohort equations risk calculator. *Can J Cardiol* 31:613-619
23. Saely CH, Drexel H, Sourij H et al. (2008) Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis* 199:317-322
24. Saely CH, Rein P, Drexel H (2007) The metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes: experiences with the new diagnostic criteria from the International Diabetes Federation. *Horm Metab Res* 39:642-650
25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 369:1317-1326
26. Sourij H, Saely CH, Schmid F et al. (2010) Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J* 31:1583-1590
27. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 369:1327-1335
28. Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C (2012) The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol* 107:237
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 373:2117-2128
30. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. (2014) Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 371:1392-1406