Altbewährtes und Neues

Antidiabetika beim herzkranken Patienten

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine häufige Komplikation und die Haupttodesursache bei Patienten mit Diabetes. Bei Typ-2-Diabetes verdoppelt sich das Mortalitätsrisiko und das Risiko für Myokardinfarkt oder Apoplex ist 2- bis 3fach erhöht, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, was die Lebenserwartung um etwa 8 Jahre reduziert.

Dr. med. Barbara Felix
Bruderholz

Typ-2-Diabetes und CV Risiko

1998 konnte in der UKPDS (1) Studie eine signifikante Verbesserung der mikrovaskulären Komplikationen durch intensive Blutzuckereinstellung gezeigt werden. In der Folgestudie 10 Jahre später konnte eine Verbesserung auch der makrovaskulären Komplikationen bei der initialen Studienpopulation gezeigt werden, welche zumindest während der Studiendauer von 5 Jahren eine sehr gute Blutzuckereinstellung erreicht hatten. Dieser Effekt wurde «metabolisches Gedächtnis» oder «legacy effect» genannt. Dies führte zu einer Anpassung der Leitlinien und sehr strengen Zielwerten für die Blutzuckereinstellung und Hb-A1c-Werten unter 7 respektive 6,5 %.

Die Annahme, dass strenge, nahezu normale Blutzuckerkontrolle das kardiovaskuläre Risiko der Typ-2-Patienten reduzieren konnte, wurde erschüttert nachdem 2008 verschiedene Studien zeigten, dass eine intensive Blutzuckerkontrolle nicht nur kardiovaskuläre Ereignisse nicht signifikant reduzieren konnte sondern in manchen Fällen sogar gefährlich war (ACCORD, ADVANCE, VADT (2, 3, 4)).

CV Studien als Teil des Zulassungsprozesses

Bereits 2007 hatten Daten aus Glitazon Studien eine erhöhte Mortalität und Morbidität inklusive Herzinsuffizienz gezeigt (5). Dies führte dazu, dass nun sowohl die FDA als auch die EMA für alle zukünftigen Antidiabetika kardiovaskuläre Studien forderte, die sowohl während der Entwicklung als auch in den Post Marketing Phasen durchgeführt werden sollten. Von neuen Medikamenten wurde eine zumindest non inferiority in Bezug auf kardiovaskuläre Sicherheit im Vergleich zu konventionellem Behandlungsschema gefordert. Im Folgenden werden wir auf die vorhandenen Studien für alle aktuell zugelassenen Medikamentengruppe in eingehen und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag.

Grundsätzliche Überlegungen

Vor allem zu Beginn der Erkrankung weisen orale Antidiabetika einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung des Diabetes auf. Wenn es nicht möglich ist, die glykämischen Behandlungsziele mit nicht-medikamentösen Massnahmen (Lebensstil Modifikationen mit den Zielen der Intensivierung der körperlichen Bewegung, der Vermeidung überkalorischer Nahrungsaufnahme und der Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren) zu erreichen, soll innerhalb weniger Monate (oder bei Stoffwechseldekompensation sofort) mit einer medikamentösen Diabetestherapie begonnen werden. Dabei müssen individualisierte Therapieziele definiert werden, die die Fähigkeiten und die Motivation des Patienten genauso berücksichtigen wie sein Alter, seine Hypoglykämie Gefährdung seine Begleiterkrankungen, eventuelle Folgekomplikationen, die Diabetesdauer und die Ressourcen.

Praxistipp

Der Hb-A_{1c}-Wert kann durch den Einsatz eines oralen Antidiabetikums um maximal etwa 1% gesenkt werden. Ist die Blutzuckereinstellung weiter vom Therapieziel entfernt, sollte von Anfang an eine Insulintherapie eingeleitet werden, die auch passager sein kann.

Bei herzkranken Patienten sollten Medikamente ausgewählt werden, die besonders das Hypoglykämie Potenzial und die Wirksamkeit und Sicherheit bei eingeschränkter Organfunktion inklusive Herzinsuffizienz berücksichtigen.

Substanzklassen der oralen Antidiabetika und deren Eigenschaften

Metformin

Metformin hemmt vor allem die Glukose Freisetzung aus der Leber und hat dadurch eine gute Wirkung auf den Nüchternblutzucker. Das Hypoglykämie Risiko ist aufgrund des Wirkmechanismus sehr gering. Da bei Metformin Gabe und vor allem bei Akkumulation von Metformin im Intermediärstoffwechsel vermehrt Laktat anfällt, ist Metformin bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) und bei Zuständen mit ausgeprägter Gewebshypoxie kontraindiziert.

Praxistipp

Beginn mit 500 mg abends zum Essen, Steigerung der Dosierung in 500 mg Schritten bei guter Verträglichkeit. Eventuell bessere Verträglichkeit in Kombination mit DPP4-Hemmer oder als extended release (XR) Präparat.

OP oder Kontrastmittelgabe: Nach den aktuellen Richtlinien sollte man Metformin 48 Stunden vor einer Operation oder einer i.v. Kontrastmittelgabe, spätestens jedoch am Tag des Eingriffs, pausieren und erst wieder ansetzen, wenn orale Kost sicher vertragen

wird, keine anderweitigen Kontraindikationen bestehen und insbesondere die Nierenfunktion eine GFR von > 45 ml/min aufweist.
Nierenfunktionseinschränkungen: Unter besonderen Vorsichtsmassnahmen kann die Therapie mit Metformin auch bei einer GFR unter 45 ml/min durchgeführt werden (günstiges Nutzen Risikoprofil, fehlende Alternativen, dominierende Insulinresistenz). Dabei sollte man die Nierenfunktion situativ und engmaschig überwachen. Unterhalb einer GFR von 30 ml / min ist die Metformin Gabe absolut kontraindiziert.
Herzinsuffizienz: Metformin ist bei einer Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA 3 und 4 kontraindiziert weil bei der dann unzureichenden Pumpfunktion saure Metaboliten akkumulieren und die Gefahr einer Laktatazidose besteht. Andererseits deuten retrospektive Studien an Herzinsuffizienten in niedrigeren NYHA Stadien auf einen Langzeit Überlebensvorteil durch Metformin hin. Die Metformintherapie ist daher bei Patienten mit Diabetes mellitus und begleitender Herzinsuffizienz in den Stadien 1–2 nach NYHA durchaus zu empfehlen.

Praxistipp
Während stationärer Spitalsaufenthalte sollte bei der Entscheidung, eine Metformintherapie beizubehalten, die prospektive Stabilität vor allem der Nierenfunktion und der Kreislauffunktion berücksichtigt werden ebenso wie geplante längere Nüchternphasen und KM Untersuchungen

Studienlage: Metformin war das erste orale Antidiabetikum, für das eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen nachgewiesen werden konnte (UKPDS 34 1998 (6)). Dies konnte zum damaligen Zeitpunkt jedoch nur in einer kleinen Gruppe adipöser Patienten (n = 342) nachgewiesen werden (NNT 14/ für 10 Jahre CV event). Für Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen konnte dieser Effekt hingegen nicht gezeigt werden, es zeigte sich im Gegensatz sogar eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe (6)

Sulfonylharnstoffe und Glinide
Wirkung: Sulfonylharnstoffe und Glinide setzen unabhängig von der Höhe der Plasmaglukose Insulin aus den Betazellen frei.
Hypoglykämie Risiko: Der Wirkmechanismus erklärt das hohe Hypoglykämiepotenzial, das mit den Sulfonylharnstoffen assoziiert ist, besonders für die Substanzen, die eine lange biologische Halbwertszeit und / oder aktiven Metaboliten haben. Eine vor kurzem in Grossbritannien durchgeführte grosse retrospektive Studie hat eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten unter Sulfonylharnstoff Therapie im Vergleich zu Metformin behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes gezeigt (7). Vor allem ältere Patienten mit langer Diabetesdauer sowie Patienten mit einem koronaren Vor-Ereignis sind durch eine zu intensive Blutzuckersenkung möglicherweise gefährdet. Durch Hypoglykämien ausgelöste Arrhythmien und andere EKG-Veränderungen werden hierfür als Ursache diskutiert. Bei KHK Patienten sollten daher Hypoglykämien strikt vermieden werden.

Praxistipp
Vorsicht ist beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen und Gliniden aufgrund der Hypoglykämiegefahr sowie der potenziellen Interaktion mit kardialen Rezeptoren für Sulfonylharnstoffe geboten.

ADVANCE (Diamicron) (3). Keine CV Vorteile, Verbesserung der mikrovaskulären Komplikationen (NNT 65 / 5a) aber schwere Hypoglykämien (83 / 5 y).
Nierenfunktionsstörung: Bei eingeschränkter Nierenfunktion können renal eliminierte Sulfonylharnstoffe akkumulieren und zu gefährlichen Hypoglykämien führen. Dies gilt insbesondere für die lang wirkenden Präparate Glibenclamid und Glimepirid, bei denen Hypoglykämien auch noch mehrere Tage nach Absetzen der Therapie auftreten können. Daher sind Sulfonylharnstoffe bei einer Niereninsuffizienz im Stadium 4–5 (GFR< 30 ml / min) kontraindiziert und sollten auch bei älteren Patienten mit wechselnder Nierenfunktion nicht eingesetzt werden. Glinide werden dagegen fast ausschliesslich hepatisch eliminiert, sodass sie auch bei einer Niereninsuffizienz eingesetzt werden können.
Leberfunktionsstörung: Bei eingeschränkter Leberfunktion ist bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Gliniden zu bedenken, dass die Hypoglykämiegefahr allein aufgrund der gestörten hepatischen Glukoneogenese deutlich erhöht ist. Entsprechend sind Glinide und Sulfonylharnstoffe bei Leberinsuffizienz kontraindiziert.
Studienlage: NAVIGATOR (Nateglinid) kein CV Vorteil für Patienten im Vergleich zu Placebo (8).

Praxistipp
Aus o. g. Gründen, vor allem der Hypoglykämieneigung, ist eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen insgesamt, aber besonders auch im Spital, ungünstig und es sollte eine Therapiealternative erwogen werden.

Glitazone
Wirkung: Pioglitazon ist das einzige noch erhältliche Thiazolidinedion (TZD). Es bindet an den intranukleären PPAR gamma Rezeptor, ein Transkriptionsfaktor, der die Aktivität wichtiger Stoffwechselgene reguliert. Pioglitazon hat ein sehr niedriges Hypoglykämie-Potenzial, führt jedoch zu Gewichtszunahme und Flüssigkeitsretention. Die Wirkung von Pioglitazon ist erst nach 12 bis 16 Wochen Behandlung effektiv und messbar.
Herzinsuffizienz: Pioglitazon führte in einer grossen Zahl von Studien zu einer erhöhten Inzidenz kardialer Dekompensation. Es ist daher bei jedem Grad einer Herzinsuffizienz kontraindiziert.
Nierenfunktionsstörung: Bei Niereninsuffizienz ist bis zum Stadium 5 prinzipiell eine Behandlung möglich, ohne die Dosis anzupassen.
Karzinomrisiko: Es besteht der Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für Blasenkarzinome bei langjährigem Gebrauch von Pioglitazon (3 Fälle zusätzlich auf 10 000 Patienten / Jahr (11))
Studienlage: In der PROACTIVE Studie (9) wurde der Effekt von Pioglitazon auf die Sekundärprävention von makrovaskulären Ereignissen untersucht. Der primäre Endpunkt aus Mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex, akutem Koronarsyndrom und Bypassoperationen zeigte keinen Unterschied zur Placebogruppe, hingegen konnte der sekundäre Endpunkt eine 16%ige signifikante Risikoreduktion von Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Apoplex zeigen. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine signifikant erhöhte Anzahl von Spitaleinweisungen wegen Herzinsuffizienz. Die Mortalität wurde hingegen dadurch nicht verändert. In der PROACTIVE Studie wurde nach der UKPDS zum ersten Mal eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion beschrieben. Es war die erste Studie, bei der ein modernes kardiovaskuläres Risiko Management zur Basistherapie der beiden Gruppen gehört hatte. (NNT 50 für 2.9 Jahre / CV Events)

IRIS Studie (10) 3876 Insulinresistenz Patienten mit vorausgegangenem zerebralen Ereignis aber ohne Typ-2-Diabetes. Nach 4,8 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (tödlichem oder nicht tödlichen Myokardinfarkt oder Apoplex) jedoch kein Unterschied in der Gesamtmortalität und eine höhere Frequenz von Gewichtszunahme und osteoporotischen Knochenfrakturen.

Praxistipp

Wegen Flüssigkeitsretention und Ödemneigung unter Therapie mit Pioglitazon und wegen der o.g. Gründe ist eine Therapie mit Pioglitazon im Spital nicht günstig und es sollte eine Therapie Alternative erwogen werden. Bei Metforminunverträglichkeit und dominierender Insulinresistenz kann eine niedrig dosierte Pioglitazontherapie erwogen werden falls keine Zeichen der Herzinsuffizienz vorliegen.

DPP4-Hemmer

Wirkung: Die DPP4-Inhibitoren hemmen den Abbau des körpereigenen Inkretinhormons GLP1. GLP1 wird postprandial von den Leberzellen des Darms freigesetzt, stimuliert bei Hyperglykämie die Insulinfreisetzung und hemmt die Glukagon Freisetzung.
Hypoglykämie und Niereninsuffizienz: DPP4-Hemmer haben ein sehr geringes Hypoglykämie Risiko und können bei eingeschränkter Nierenfunktion in angepasster Dosierung weiter gegeben werden.
Studien: In kürzlich publizierten Endpunktstudien in Patientenkollektiven mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder kardiovaskulärem Risikoprofil (TECOS, SAVOR, EXAMINE (12,13,14)) wurde kein Unterschied bei harten kardiovaskulären Endpunkten beobachtet, eine geringe, aber signifikante Zunahme an Spitalaufnahmen wegen Herzinsuffizienz wurde jedoch für Saxagliptin (SAVOR) beschrieben. Für Algogliptin (EXAMINE) zeigte sich diesbezüglich lediglich ein nicht signifikanter Trend und bei Sitagliptin zeigte sich keinerlei Signal. In einer derzeit laufenden kardiovaskulären Sicherheitsstudie wird die Therapie mit den DPP4-Hemmer Linagliptin direkt mit dem Sulfonylharnstoffe Glimepirid verglichen (CAROLINA).

Praxistipp

Gerade bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können diese Präparate gut eingesetzt oder sogar eine entsprechende Therapie begonnen werden. Es gibt Fix-Kombinationen von Metformin mit DPP4-Hemmer, die für den Patienten die tägliche Tabletten Menge reduzieren. Es wurde jedoch bisher kein CV Überlebensvorteil für die DPP 4 Hemmer gezeigt, bei bestehender Herzinsuffizienz sollten Alternativen erwogen werden.

SGLT-2-Hemmer

Wirkung: SGLT-2-Hemmer wirken Blutzucker senkend, in dem sie die renale Glukose Resorption hemmen. Sie senken nicht nur den Blutzucker, sondern bewirken auch eine klinisch relevante Gewichtsreduktion von 2–3 kg und reduzieren den Blutdruck. Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben die SGLT-2-Hemmern kein Hypoglykämie Risiko.
Niereninsuffizienz: Die Glukose senkende Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion. Bei Nierenfunktionseinschränkung (GFR < 45 ml/min) wird der Einsatz von SGLT-2-Hemmern wegen Nachlassen der Effektivität nicht mehr empfohlen.
Harnwegsinfekte und genitale Mykosen: Unter Therapie ist die Rate an Harnwegsinfektionen leicht, die Rate an Genitalinfektionen signifikant erhöht, besonders bei Frauen (10%).
Studienlage: In der kardiovaskulären Sicherheitsstudie Empa-Reg Outcome (15) konnte bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko ein signifikanter Vorteil für den zusammengesetzten primären kardiovaskulären Endpunkt gegenüber der Standardtherapie gezeigt werden. Die NNT, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, lag bei 39 für 3.1 Jahre. Ebenso konnte eine signifikante Reduktion im Auftreten von mikrovaskulären Nierenschäden festgestellt werden. Der genaue Mechanismus, der zu diesen Resultaten geführt hat, ist noch unbekannt. Für die beiden anderen Vertreter der Substanzklasse (Dapagliflozin, Canagliflozin) stehen die Studienresultate noch aus.

Praxistipp

Für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Diabetes scheint der Einsatz von Empagliflozin (Klasseneffekt?) eine signifikante Verbesserung der Mortalität zu bewirken, deren Wirkmechanismus bisher nicht geklärt ist. SGLT-2-Hemmern sollten bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben, nur mit grosser Vorsicht eingesetzt werden. Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen ein Blutdruckabfall ein Risiko darstellt.

GLP 1 Analoga

Wirkung: Synthetische GLP 1 Rezeptor Agonisten imitieren den Effekt von GLP 1 aber sind resistent gegenüber dem Abbau durch DPP 4. GLP 1 Analoga verzögern die Magenentleerung und erhöhen das Sättigungsgefühl. Aktuell sind 5 GLP 1 Analoga auf dem Markt, in der Schweiz sind aktuell 3 zugelassen. Sie haben kein Hypoglykämierisiko. Die HbA1c Reduktion beträgt etwa 1–1,5 % begleitet von einer moderaten Gewichtsreduktion von 2–5 kg.
Niereninsuffizienz: GLP 1 Analoga sind ab einer GFR von < 50 ml / min nicht mehr zugelassen.
Nebenwirkungen: Es kommt vor allem zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Änderung der Stuhlfrequenz. Das Risiko für Pankreatitiden ist möglicherweise erhöht und GLP 1 sollte bei einer vorbestehenden Anamnese nicht eingesetzt werden. Es besteht bisher kein Nachweis eines erhöhten Risikos von Pankreas- oder medullären Schilddrüsenkarzinomen trotz vereinzelten Hinweisen aus Studiendaten.
Studienlage: LEADER (16): Liraglutid ist ein 1 x tägliches GLP1 Präparat mit einer HWZ von 11–15 h. Kürzlich wurden die Ergebnisse der Leader Studie veröffentlicht. (9000 Patienten mit erhöhtem CV Risiko über 45 Monate). Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall. Nach einem mittleren Follow Up von 3,8 Jahren hatten 13 % der Liraglutid Patienten und 14,9 % in der Placebogruppe den primären Endpunkt erreicht und eine signifikante Verminderung der kardiovaskulären Mortalität in der Liraglutid Gruppe 4,7 % versus 6 % (p = 0.007, NNT 77).

Praxistipp

Kardiovaskuläre Sicherheit der Substanzklasse ohne Risiko von Unterzuckerungen als gute Alternative zu Insulin, zumindest früh in der Erkrankung und bei mässig entgleistem Stoffwechsel. Auch einmal wöchentliche Gabe (Dulaglutid) möglich. Im weiteren Verlauf auch Kombinationspräparate mit Insulin einsetzbar, häufig auch als Ersatz von Bolusinsulin mit geringerem Unterzuckerungsrisiko aber deutlich erhöhten Kosten.

ELIXA (Lixisenatide, in der Schweiz nicht im Handel (17)): Kurzwirksames GLP 1 Analogon (6000 Typ-2-Patienten mit erhöhtem CV Risiko für 25 Monate). Es konnte eine non-inferiority bewiesen werden, aber kein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. SUSTAIN 6 (18): Semaglutide Verbesserung des CV Risikos (NNT45/2.5y).

Insulintherapie:

Wirkung: Exogen zugeführtes Insulin unterstützt die Blutzuckerkontrolle nach dem Sekretionsversagen der Betazellen.

Nieren- und Leberinsuffizienz: Insulintherapie ist nicht kontraindiziert und nahezu immer einsetzbar.

Nebenwirkungen: Gefahr von Unterzuckerungen und Gewichtszunahme, generell aber sehr gute Verträglichkeit.

Studien: ORIGIN Studie (19)zeigt kardiovaskuläre und onkologische Sicherheit bei 12000 Patienten über 7 Jahre.

Praxistipp

Insulin ist eine sichere und flexible Therapieoption vor allem während der Spitalbehandlung oder bei instabiler Nieren- und Leberfunktion. Es kann mit nahezu allen oralen Antidiabetika kombiniert werden und hat die stärkste Blutzucker senkende Wirkung. Es gibt jedoch keine positive CV Outcome Studie für die Insulintherapie und das Risiko für Unterzuckerungen ist erhöht, insbesondere bei langjähriger Diabetesdauer und komplexen Insulinregimen. Eine passagere Insulintherapie stellt bei vielen Patienten mit Diabetes und Akutphase ihrer Herzerkrankung ein probates Mittel zur Blutzuckereinstellung dar.

Dr. med. Barbara Felix
Leitende Ärztin Diabetologie
Kantonsspital Baselland
4101 Bruderholz
barbara.felix@ksbl.ch

Interessenkonflikt: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- Die Vielzahl der verschiedenen Therapien ermöglicht heute eine individuelle Diabetestherapie, grundlegend bei der Auswahl ist das Therapieziel für den Patienten und allfällige Begleiterkrankungen
- Für Vertreter von vier Substanzklassen konnte ein CV Benefit nachgewiesen werden. Die Resultate können aber nicht sicher auf alle Patienten und Präparate (Klasseneffekt?) übertragen werden
- Das Blutzucker senkende Potential der einzelnen Substanzen ist eher gering, häufig ist eine Kombinationstherapie und langfristig eine Insulinbehandlung notwendig.
- Welche Medikamente nach Beginn der Insulintherapie beibehalten werden sollen/müssen, ist bisher noch nicht abschliessend geklärt.

Literatur:

1. 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 1998 Sep 12;352(9131):837-5
2. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. ACCORD Study Group, Gerstein HC et al.: NEJM 2008 Jun 12;358(24):2545-59
3. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. ADVANCE Collaborative Group, Patel A et al.: NEJM 2008 Jun 12;358(24):2560-7
4. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. Duckworth W. et al.: NEJM. 2009 Jan 8;360(2):129-39
5. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. Nissen SE et al.: NEJM 2007 Jun 14;356(24):2457-71
6. 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. 1998 Sep 12;352(9131):854-6
7. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. Bannister CA et al.: Diabetes Obes Metab. 2014 Nov;16(11):1165-7
8. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. NAVIGATOR Study Group, Holman RR et al.: NEJM 2010 Apr 22;362(16):1463-76
9. 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. Dormandy JA et al.: Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89
10. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Kernan Wn et al.: 2016 Apr 7;374(14):1321-3
11. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study.Tuccori M et al.: BMJ. 2016 Mar 30;352:i154
12. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Green JB et al.: NEJM 2015 Jul 16;373(3):232-4
13. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. Udell JA et al.: Diabetes Care. 2015 Apr;38(4):696-705
14. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Zannad F. et al.: Lancet. 2015 May 23;385(9982):2067-76
15. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. EMPA-REG OUTCOME Investigators, Zinman B et al.: NEJM 2015 Nov 26;373(22):2117-28
16. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. LEADER Trial Investigators, Marso SP et al.: NEJM 2016 Jul 28;375(4):311-22
17. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. ELIXA Investigators, Pfeffer MA et al.: NEJM 2015 Dec 3;373(23):2247-5
18. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. SUSTAIN-6 Investigators, Marso SP et al.: NEJM September 16, 2016DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
19. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC et al.: NEJM 2012 Jul 26;367(4):319-28