



# Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/SSED) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (2020)

Arbeitsgruppe der SGED/SSED:

Roger Lehmann (Vorsitz), Giacomo Gastaldi, Astrid Czock, Marc Egli, Doris Fischer-Taeschler, Markus Laimer, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Peter Wiesli

## Inhalt

Abbildung 1: Flow Chart aktualisierte Empfehlungen 2019 auf einen Blick.....	2
Abbildung 2: Wesentliche Empfehlungen für Allgemeinmediziner auf einen Blick.....	2
Tabelle 1: Tabelle zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos (adaptiert aus Mach et al., 2019 <sup>(4)</sup> und Cosentino et al. 2019 <sup>(5)</sup> ) .....	3
<b>Einleitung</b> .....	3
<b>Neue Erkenntnisse aus den CVOTs</b> .....	3
<b>Veränderung der Lebensgewohnheiten und multifaktorielle Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 2</b> .....	5
Abbildung 3: Die Patientenpräferenzen müssen vom Arzt überprüft werden.....	7
Abbildung 4: Vom behandelnden Arzt zu berücksichtigende Aspekte.....	7
<b>Antidiabetische Medikationen und kardiorenale Prävention</b> .....	8
Abbildung 5: Fragen, die bei der Wahl einer antidiabetischen Behandlung zu stellen sind .....	10
<b>Beschränkungen in der Anwendung von Antidiabetika</b> .....	12
<b>Abschliessende Bemerkungen und Zusammenfassung der Schweizerischen Empfehlungen</b> .....	13
<b>Liste antidiabetischer Arzneimittel</b> .....	14
<b>Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten</b> .....	16
<b>Referenzen</b> .....	16

Die englische Originalversion 2020 wurde am 23. Januar 2020 vom Vorstand der SGED genehmigt. Die vorliegende deutsche Übersetzung wurde von Prof. Roger Lehmann geprüft.

Abbildung 1: Flow Chart aktualisierte Empfehlungen 2019 auf einen Blick

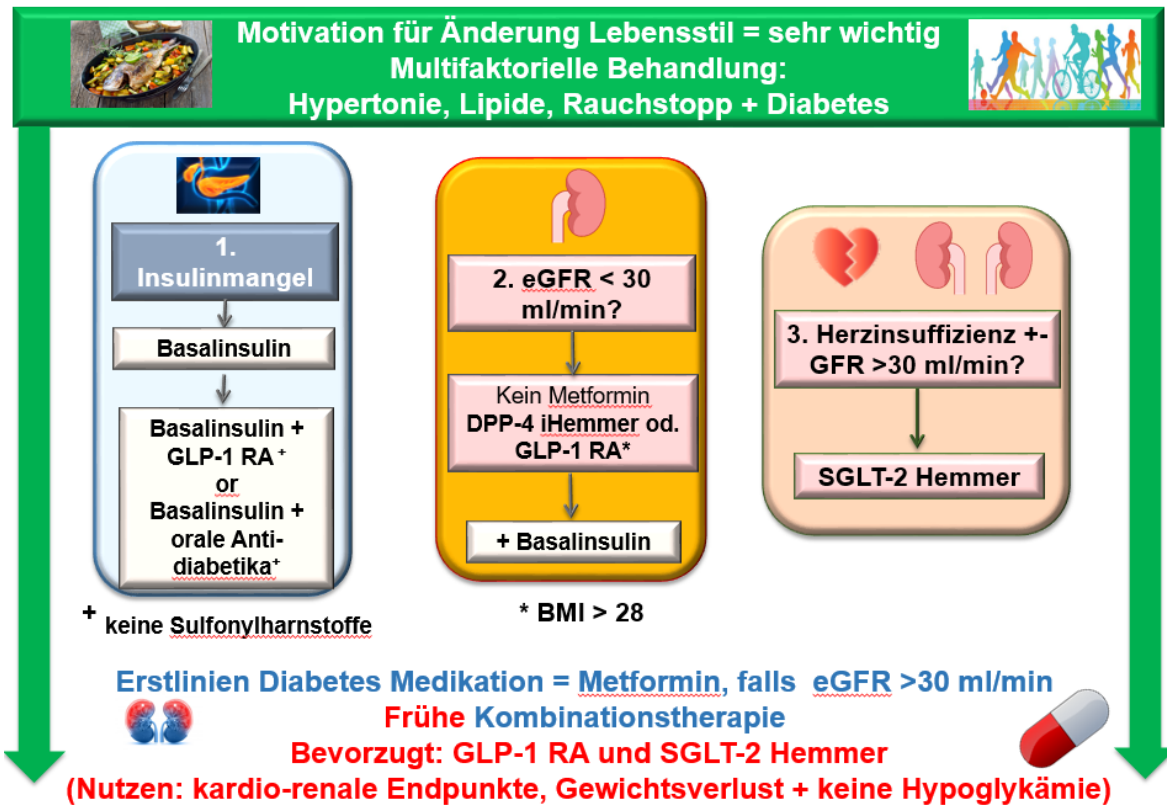
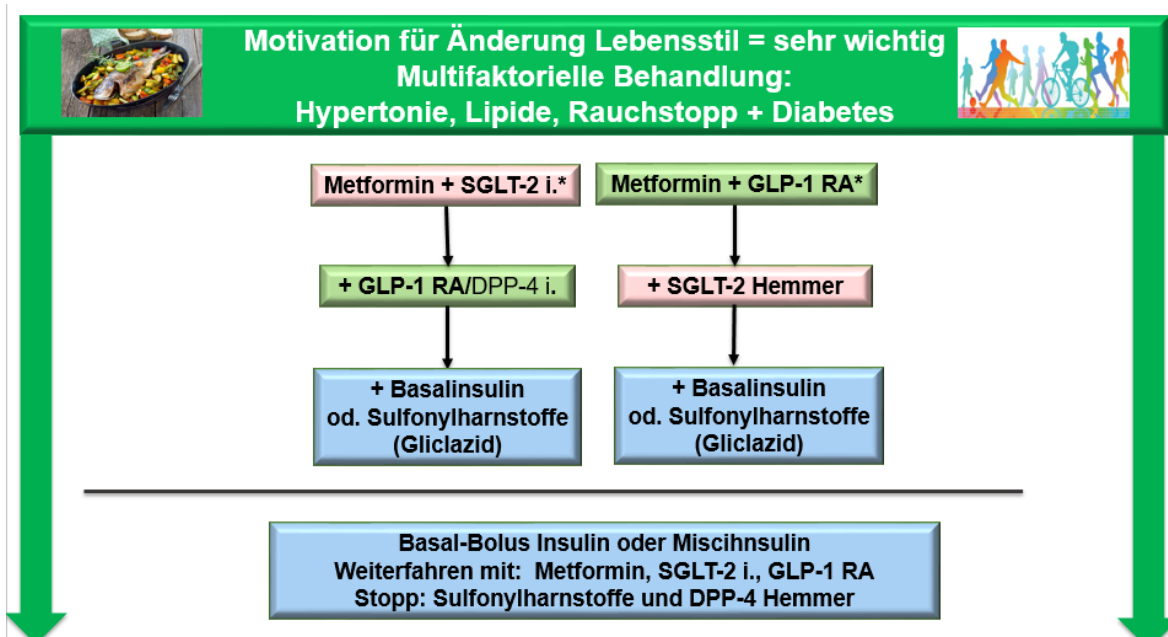


Abbildung 2: Wesentliche Empfehlungen für Allgemeinmediziner auf einen Blick



\* Bei Patienten mit tiefem bis mässigem kardiovaskulärem Risiko oder ohne Risikofaktoren kann man DPP-4 Hemmer oder Sulfonylharnstoffe anwenden

**Tabelle 1: Tabelle zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos** (adaptiert aus Mach et al., 2019<sup>(4)</sup> und Cosentino et al. 2019<sup>(5)</sup>)

<b>Sehr hohes Risiko</b>	Patienten mit Diabetes <b>und</b> etablierter kardiovaskulärer Erkrankung <b>oder</b> anderem Organschaden (Mikroalbuminurie, Niereninsuffizienz mit eGFR $\leq$ 30 ml/min, Retino- oder Neuropathie, linksventrikuläre Hypertrophie) <b>oder</b> drei oder mehr Risikofaktoren (Alter >65 Jahre, Rauchen, Hypertonie, erhöhte Lipidspiegel, Adipositas) <b>oder</b> früher Beginn Typ 1 Diabetes mit langer Diabetesdauer (>20 Jahre)
<b>Hohes Risiko</b>	Patienten mit Diabetesdauer $\geq$ 10 Jahre ohne Organschaden <b>plus</b> jedem weiteren Risikofaktoren oder mässige Niereninsuffizienz (eGFR 30-59 ml/min)
<b>Mässiges Risiko</b>	Junge Patienten (T1DM < 35 Jahre; T2DM < 50 Jahre) mit Diabetesdauer < 10 Jahren ohne Risikofaktoren

## Einleitung

Ziel der folgenden Schweizerischen Empfehlungen für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) ist, Allgemeinmediziner durch den Verschreibungsprozess zu leiten. Die Wahl der für den einzelnen Patienten jeweils geeignetsten Behandlung kann sich aufgrund der Heterogenität von T2D und der Präsenz erschwerender Faktoren oder Komorbiditäten komplex gestalten.

Die Federal Drug Administration (FDA) fordert seit 2008 für jedes neue Diabetesmedikament nach der Einführung eine kardiovaskuläre Endpunktstudie (Cardiovascular Outcome Trial, CVOT), um die kardiovaskuläre Sicherheit des jeweiligen Präparats nachzuweisen. Alle Medikamente, die zu den Klassen der DPP-4-Hemmer, SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) gehören, wurden auf kardiovaskuläre Sicherheit geprüft. Die CVOTs haben eine bedeutende Menge an Daten und unerwartete, positive Resultate geliefert.

In den Aktualisierungen der Schweizerischen Empfehlungen für die T2D-Behandlung von 2020 werden diese neuen Entwicklungen berücksichtigt.

## Neue Erkenntnisse aus den CVOTs

Die CVOTs im Bereich Diabetes waren nicht dafür konzipiert, die Primärprävention zu testen, sondern es wurde eine Gruppe von Patienten eingeschlossen mit hohem kardiovaskulärem Risiko, was meist einer Sekundärprävention entspricht. Eine Primärprävention hätte eine Studiendauer von wesentlich mehr als zwei bis vier Jahren aufweisen müssen. Das Design der aktuellen CVOTs zielte darauf ab, die Sicherheit antidiabetischer Medikamente in einer Hochrisikopopulation mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung und mit oder ohne chronische(r) Nierenerkrankung zu belegen.

Aus diesen Gründen basieren die vorliegenden Empfehlungen hauptsächlich auf Meinungen von Experten, die diese Ergebnisse berücksichtigt haben und sich auf einen praktischen Ansatz fokussieren, selbst wenn klare Evidenzen noch nicht zur Verfügung stehen (z. B. für Kombinationen aus GLP-1-RAs und SGLT-2-Hemmern in der Primärprävention). In den neuesten ESC/EASD-Leitlinien galt zudem die Einstufung als hohes kardiovaskuläres Risiko nicht nur für Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, sondern auch für solche mit drei oder mehr zusätzlichen Risikofaktoren, was bei den meisten T2D-Patienten bzw. wenn T2D mit mikrovaskulären Komplikationen (Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie) assoziiert ist, häufig vorkommt.<sup>4,5</sup>

Gegenwärtig gibt es zwei Wirkstoffklassen, welche eine Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse, der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität sowie Nephroprotektion gezeigt haben (SGLT-2-Hemmer<sup>(6-9)</sup> und GLP-1-RAs<sup>(10-13)</sup>), und die sich für eine vorwiegend sekundäre kardiovaskuläre Prävention (mit schwächerer Evidenz für die Primärprävention) bzw. für eine Behandlung von Herzinsuffizienz (SGLT-2-Hemmer)<sup>(6-9)</sup> geeignet zeigten. Zwischen diesen beiden Klassen gibt es einige Unterschiede: Während GLP-1-RAs einen Effekt auf das Auftreten von Mikro- und Makroalbuminurie zu haben scheinen, zeigten SGLT-2-Hemmer auch eine Wirkung auf harte Endpunkte wie Verringerung der eGFR von 40 bis 50%, verzögerte Progression der Nierenerkrankung, spätere Einleitung einer Nierensubstitutionstherapie, späterer renaler Tod. Ein direkter Vergleich der beiden Wirkstoffklassen wurde nicht durchgeführt. Empagliflozin<sup>(6)</sup> und Liraglutid<sup>(12)</sup> verringern die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität. Während SGLT-2-Hemmer<sup>(6-9)</sup> auf den Parameter Schlaganfall keinen Effekt zu haben scheinen, bewirken GLP-1-RAs eine Verringerung<sup>(10-14)</sup>. Mittlerweile herrscht allgemein Übereinstimmung, dass SGLT-2-Hemmer und GLP-1-RAs auf die kardiovaskuläre Erkrankung, die kardiovaskuläre Mortalität und auf die Gesamtmortalität signifikante positive Effekte haben. Zudem verzögern sie bei Patienten mit Diabetes die Entwicklung von chronischen Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz. Kardiovaskuläre Endpunktstudien zur kombinierten Verwendung dieser beiden Wirkstoffklassen wurden nicht durchgeführt. Allerdings existieren Daten, aus denen hervorgeht, dass eine Kombination der beiden Klassen additive Effekte im Hinblick auf die Verringerung von HbA1c, Gewicht und Blutdruck<sup>(1-3)</sup> hat. Gezeigt wurde dies auch in einer Post-hoc-Analyse der EXSCEL-Studie (n = 14 529)<sup>(3)</sup>, in der Exenatid LAR bei 645 Patienten mit einem SGLT-2-Hemmer ergänzt wurde. Eine mittels Propensity Score gematchte Analyse von 575 Patienten unter einer Kombination aus SGLT-2-Hemmern und GLP-1-RAs im Vergleich zu 575 Patienten, die ausschliesslich einen GLP-1-RA erhielten, sowie 572 Patienten, die keinen der beiden Wirkstoffe erhielten, zeigte im Hinblick auf die alleinige Gabe von Exenatid LAR über einen Follow-up-Zeitraum von 30 Monaten eine signifikante Verringerung der kardiovaskulären Mortalität um 79% sowie der Gesamtmortalität um 59%. Der Endpunkt 3-Punkt-MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) verminderte sich nicht signifikant um 15%.<sup>(38)</sup>

Auf Grundlage der sich aus allen bekannten Ergebnissen kardiovaskulärer Endpunktstudien ergebenden Evidenz sind DPP-4-Hemmer zwar sicher und leicht anzuwenden, zeigen jedoch keine positiven Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>(9, 15, 16)</sup>

Abgesehen von der ADVANCE- (Gliclazid)<sup>(17)</sup> und der CAROLINA-Studie (DPP-4-Hemmer Linagliptin vs. Sulfonylharnstoff Glimepirid)<sup>(16)</sup> gibt es keine kardiovaskulären Studien mit Sulfonylharnstoffen. Eine Metaanalyse aller Studien mit Sulfonylharnstoffen zeigt eindeutig mehr Hypoglykämie-Ereignisse und Gewichtszunahme, die mit der Anwendung dieser Wirkstoffklasse in Zusammenhang stehen.<sup>(18)</sup> Gliclazid stellt dabei eine Ausnahme dar, da es nur ein

minimales Hypoglykämie-Risiko zeigt und keine oder nur eine minimale Gewichtszunahme bewirkt. Es scheint der beste Sulfonylharnstoff seiner Klasse zu sein.

Ausser der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>(19)</sup> gibt es keine Studien zu Metformin, die einen eindeutigen Vorteil dieser Klasse zeigen,<sup>(20)</sup> trotzdem wurden alle modernen kardiovaskulären Endpunkt-Studien auf Grundlage einer Metforminbehandlung durchgeführt.

Unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen (keine Hypoglykämie und Gewichtsverlust) empfehlen wir deshalb im Rahmen einer **frühzeitig eingeleiteten Kombinationsbehandlung die Anwendung von Metformin**, solange die eGFR > 30 ml/min beträgt (siehe Abbildung 2) mit einem SGLT-2 Hemmer und/oder einem GLP-1 RA. Der Patient muss allerdings die Injektion eines GLP-1-RA akzeptieren. Die zwei Wirkstoffklassen, die die erwähnten Präferenzen erfüllen, kardiovaskuläre Ereignisse verhindern und selbst die Mortalität reduzieren, sind SGLT-2-Hemmer<sup>(6-9)</sup> und GLP-1-RAs.<sup>(10-14)</sup> SGLT-2-Hemmer können allerdings signifikante Nebenwirkungen aufweisen, wie z. B. Ketoazidose und Genitalinfektionen. Einige seltenere Nebenwirkungen wurden zwar in einigen Studien beobachtet, in anderen jedoch nicht bestätigt. Wir empfehlen deshalb, eine dieser Wirkstoffklassen frühzeitig in Kombination mit Metformin einzusetzen und sie mit der jeweils anderen Klasse zu kombinieren, falls sich eine Reduktion des HbA1c-Werts auf das gewünschte Niveau nicht in ausreichendem Mass erzielen lässt (siehe Abbildung 1). Diese Empfehlung steht in Einklang mit dem ADA/EASD Konsensus<sup>(21)</sup> zu Hochrisikopatienten sowie mit den neuen ESC-Leitlinien<sup>(4, 5)</sup> zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Personen mit hohem oder sehr hohem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Dabei wird der Tatsache Rechnung getragen, dass die grosse Mehrheit der Typ-2-Diabetiker der Hochrisikokategorie angehört.

## Veränderung der Lebensgewohnheiten und multifaktorielle Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 2

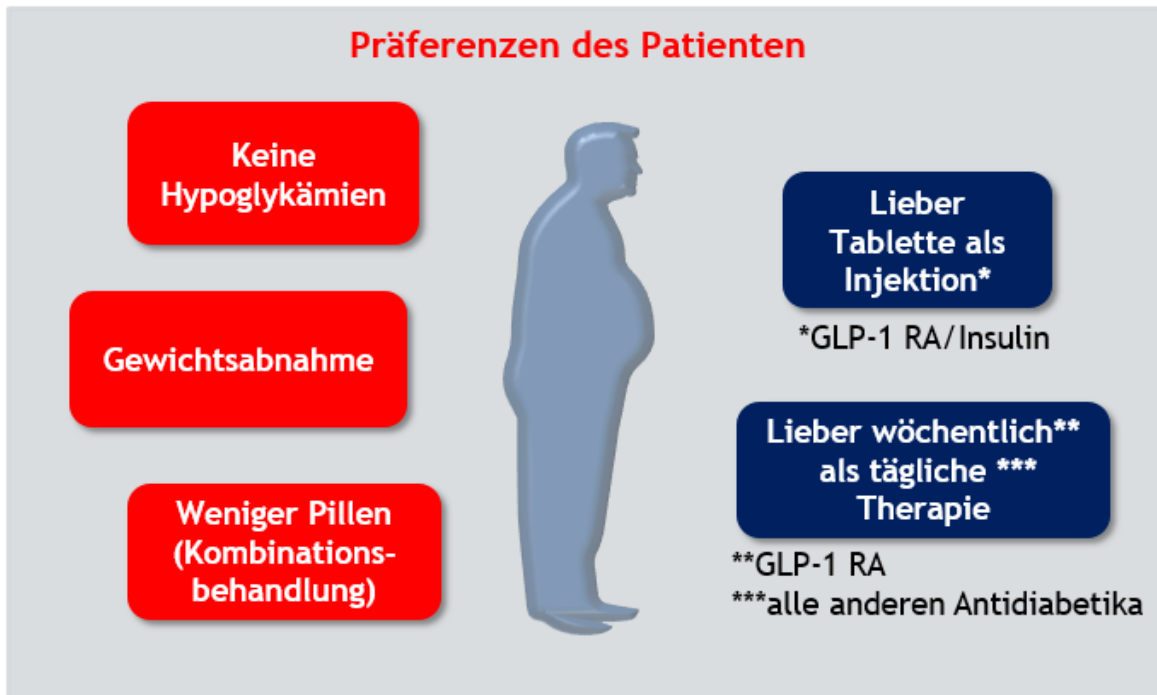
Veränderungen der Lebensgewohnheiten sollten regelmässig und unabhängig von der Diabetesdauer unterstützt und verstärkt werden. Beim Diabetesmanagement spielen Ernährungstherapie (ET) und regelmässige körperliche Aktivität (150 Minuten pro Woche) eine Schlüsselrolle. Mithilfe einer ET soll die Einstellung des Blutzuckers verbessert und die Gewichtsregulierung unterstützt werden. Übergewichtige oder adipöse Patienten mit Typ-2-Diabetes, die abnehmen wollen, profitieren von einer geringeren Kalorienaufnahme und einer Verhaltenstherapie, die darauf abzielt, einen Gewichtsverlust von 5% zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Mit diesen Interventionen soll ein nachhaltiges tägliches Energiedefizit (500-750 kcal/Tag) erreicht werden. Die ET sollte auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten sein und mit umfassenden Programmen zum Halten des Gewichts sowie mit einer regelmässigen Gewichtskontrolle (wöchentlich) und regelmässiger körperlicher Aktivität verbunden werden. Von entscheidender Bedeutung ist eine gesunde Ernährung, d. h., hochgradig verarbeitete Lebensmittel begrenzen, faserreiche Kohlenhydratquellen und bestimmte einfach und mehrfach ungesättigte Fette bevorzugen sowie mit Zucker gesüsste Getränke vermeiden. Um aus den verschiedenen Diätarten eine bestimmte herauszuheben, fehlt eine ausreichende Evidenz<sup>(22-24)</sup>. Zudem sind die entsprechenden Studien auf ein oder zwei Jahre begrenzt und erstrecken sich nicht auf die gesamte Lebensdauer des Patienten. Es gibt keine Empfehlungen zugunsten eines bestimmten Prozentanteils in Bezug auf die Aufnahme von Makronährstoffen (Kohlenhydrate, Lipide und Proteine). Der wichtigste Prädiktor für Gewichtsverlust ist die hohe Adhärenz für eine bestimmte Diät.<sup>(26, 27)</sup>



Empfohlen wird ein multifaktorieller Ansatz, der auf den Daten der Steno-2-Studie basiert und sich auf die Kontrolle der Glykämie, des Blutdrucks und des Lipidprofils sowie auf den Rauchstopp konzentriert<sup>(28)</sup>. Der behandelnde Arzt muss jeden Patienten individuell durch die möglichen Interventionen leiten. Ihre Reihenfolge muss mit den Präferenzen des Patienten in Einklang stehen (siehe Abbildung 3). Die meisten Patienten fürchten Hypoglykämie und Gewichtszunahme als bekannte Nebenwirkungen bestimmter Interventionen (siehe Abbildung 2). Aus diesem Grund sind Medikamente vorzuziehen, die diese Nebenwirkungen nicht aufweisen. Weiterhin gilt es, neue Empfehlungen aus Leitlinien zur Erreichung von LDL-Cholesterin- und Blutdruckzielwerten in der T2D-Population zu berücksichtigen<sup>(5)</sup>. Die Empfehlungen für die Kontrolle des LDL-Cholesterins sind ehrgeizig und können nicht in jedem Fall erreicht werden, da die Beschränkungen für PCSK9-Hemmer über den ESC-Zielen ( $< 1,4$  mmol/l) für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko liegen. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat vor kurzem seine Beschränkungen für beide PCSK9-Hemmer aktualisiert (LDL  $> 2,6$  mmol/l unter maximal verträglicher Statintherapie bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung). Erste Wahl ist ein Statin mit hoher Wirksamkeit. Falls die Zielwerte nicht erreicht werden, sollte Ezetimib hinzugefügt werden. Wird das Ziel auch dann nicht erreicht, kann die Gabe von PCSK-9-Hemmern in Erwägung gezogen werden<sup>(5)</sup>.

Der Zielwert für den Blutdruck wird ebenfalls individuell vereinbart und sollte allgemein bei  $130 / < 80$  mmHg liegen. Bei Hochrisikopatienten sollte der diastolische Blutdruck  $> 70$  mmHg betragen. Bei jüngeren Patienten kann sich der systolische Blutdruck zwischen 130 mmHg und 120 mmHg bewegen, während für Personen über 65 Jahre ein Wert von 130-139 mmHg empfohlen wird. Bei der Wahl der Medikamente wird gewöhnlich auf die frühzeitige Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Calciumantagonisten zurückgegriffen. Wenn der ACE-Hemmer nicht vertragen wird, kann ein ARB (Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) verschrieben werden.<sup>(4)</sup> Patienten mit Diabetes weisen eine höhere Thrombozytenreaktivität und einen höheren Thrombozytenumsatz auf, was einen prothrombotischen Status zur Folge hat.<sup>(28)</sup> Die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Aspirin oder andere Medikamente ist bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung generell akzeptiert, bei Patienten mit tiefem oder moderatem Risiko jedoch umstritten.<sup>(30)</sup> Zusätzliches zweimal täglich verabreichtes, tief dosiertes Rivoraxaban zu Aspirin in einer Hochrisikogruppe resultierte in einer signifikanten Reduktion von 3-Punkt-MACE, Schlaganfall und Gesamtmortalität.<sup>(31)</sup>

Abbildung 3: Die Patientenpräferenzen müssen vom Arzt überprüft werden



Ref. SGED/SSED 2019

Abbildung 4: Vom behandelnden Arzt zu berücksichtigende Aspekte



Ref. SGED/SSED 2019

## Antidiabetische Medikationen und kardio-renale Prävention

Das Ziel besteht bei jedem Patienten mit Diabetes darin, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) und mikrovaskuläre Erkrankungen zu verhindern oder optimal zu behandeln. Aus diesem Grund empfehlen wir die Kombination von GLP-1-RAs und SGLT-2-Hemmer. Bei der Wahl des glukosesenkenden Medikamentes bei Patienten mit, sind drei Schlüsselfragen zu berücksichtigen (siehe Abbildung 4).

Wir empfehlen dem Arzt folgende Schritte zu beachten:

<p>1.</p>	<p><b><u>Insulinmangel ausschliessen</u></b></p> <p>a. Anhaltspunkte für Katabolismus (Gewichtsverlust, <b>Warnhinweis: chronische Pankreatitis oder Ketonurie +++</b>)</p> <p>b. Krankengeschichte, die auf einen Insulinmangel schliessen lässt (Typ-1-Diabetes, Pankreatektomie, Typ-2-Diabetes von langer Dauer etc.)</p> <p>c. Symptome einer Hyperglykämie: Polyurie, Nykturie, Durst, Asthenie</p> <p>d. HbA1c-Spiegel &gt; 10% oder Blutzuckerspiegel &gt; 16,7 mmol/l</p> <p>→ Wenn einer dieser Punkte zutrifft: Die Zuführung von Insulin muss in Erwägung gezogen werden und ist niemals die falsche Wahl.</p> <p>→ <b>Bei beliebigem Warnhinweis</b> : Mit der <b>Zuführung von Insulin</b> sollte nicht gezögert werden.</p>
<p>2.</p>	<p><b><u>Definition des HbA1c-Ziels</u></b></p> <p>Bei jungen Erwachsenen mit vor kurzem diagnostiziertem Diabetes und ohne kardiovaskuläre Erkrankung ist ein HbA1c-Wert &lt; 7% ein vernünftiges Ziel (auf einen strengeren HbA1c-Wert von &lt; 6,5% kann bei bestimmten Personen, die keine signifikanten Hypoglykämie-Risiken aufweisen, abgezielt werden). Bei älteren Patienten mit langer Diabetesdauer sowie bei Patienten mit schwerer Hypoglykämie in der Anamnese, begrenzter Lebenserwartung, fortgeschrittenen mikro- und/oder makrovaskulären Komplikationen und beträchtlichen komorbiden Erkrankungen, die mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, findet ein weniger strenger Zielwert von &lt; 8,0% Anwendung. Wenn der Zielwert eingehalten wird, sollte HbA1c mindestens zweimal jährlich überprüft werden, anderenfalls vierteljährlich.</p>
<p>3.</p>	<p><b><u>Metformin</u></b> ist initial die bevorzugte pharmakologische Substanz für die Behandlung von Typ-2-Diabetes, sofern sie gut vertragen wird und nicht kontraindiziert ist und sollte in einer frühen Kombination mit SGLT-2 Hemmer und/oder GLP-1 RA gegeben werden, <b><u>es sei denn:</u></b></p> <p>1) <b>eGFR &lt; 45ml/min</b> → Metformin nicht anwenden oder, falls es bereits verschrieben wurde, die tägliche Dosis herabsetzen (1000 mg, auf bis zu 500/Tag), eGFR 2-3 Mal/Jahr überprüfen.</p> <p>2) <b>eGFR &lt; 30 ml/min</b> → Metformin ist abzusetzen.</p>



	<p>3) <b>Vitamin B12-Mangel und Polyneuropathie</b> → zusätzlich mit einer Vitamin-B12-Substitution beginnen, regelmässige Messungen der Vitamin-B12-Spiegel (Metformin drosselt die Resorption von Vitamin B12).</p>
4.	<p><b>Patienten mit <u>chronischer Nierenerkrankung</u></b> und einer eGFR &lt; 30-45 ml/min. SGLT-2-Hemmer können bis zu einer eGFR von 45 ml/min (Compendium) gegeben werden, ausser Ertugliflozin; um diese Substanz verabreichen zu können, muss der Wert über 60 ml/min liegen. Kardiovaskuläre Endpunkt-Studien zu Empagliflozin und Canagliflozin zeigten, dass diese Wirkstoffe bis zu einer eGFR von 30 ml/min. sicher eingesetzt werden können.</p> <p>GLP-1-RAs oder DPP-4-Hemmer sind die bevorzugten Substanzen, wenn eGFR &lt; 30ml/min (GLP-1-RAs können nur gegeben werden, wenn der BMI &gt; 28kg/m<sup>2</sup> beträgt).</p>
5.	<p><b>Patienten mit T2D und <u>bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung</u> oder <u>hohem kardiovaskulärem Risiko</u></b>: Zu erwägen ist eine frühzeitige Kombination mit einer Zweitlinientherapie (SGLT2 oder GLP-1-RA) mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen oder eine Kombination der beiden Wirkstoffklassen (zuvor Genehmigung der Versicherung einholen).</p>
6.	<p>Bei Patienten mit T2D und Herzinsuffizienz in der Anamnese ist eine frühzeitige Kombination von SGLT2 und Metformin in Erwägung zu ziehen.</p>
7.	<p>Zögern Sie nicht, die Behandlung von <b>Patienten mit Typ-2-Diabetes und nicht erreichtem <u>Behandlungsziel (HbA1c-Ziel)</u></b> zu intensivieren!</p>
8.	<p>Die <b><u>Veränderung der Lebensgewohnheiten</u> sowie die <u>Medikation</u></b> für T2D sollten in regelmässigen Abständen neu bewertet werden. Regelmässig alle 3-6 Monate sollten die Patienten in der Einhaltung der Medikation sowie der Veränderung der Lebensgewohnheiten bestärkt werden.</p>

Abbildung 5: Fragen, die bei der Wahl einer antidiabetischen Behandlung zu stellen sind

## Wichtige Kenndaten bei Typ 2 Diabetes mellitus

### 3 Fragen



Ref. SGED/SSED 2019

Um unerwünschte Ereignisse zu verhindern und die Last kardio-renaler Komplikationen zu reduzieren, müssen vor dem Verschreiben oder der zusätzlichen Gabe antidiabetischer Arzneimittel folgende Fragen gestellt werden (siehe Abbildung 4).

**1. Die erste und wichtigste Frage betrifft immer das Insulin: Benötigt der Patient Insulin?**

Ist der HbA1c-Wert des Patienten > 10% bei Abwesenheit der Schlüsselmerkmale des metabolischen Syndroms wie viszerale Adipositas und der typischen Dyslipidämie (niedriges HDL-Cholesterin und hohe Triglyzeride), und zeigt der Patient klinische Symptome des Insulinmangels (Gewichtsverlust, Polyurie und Polydipsie), ist die Gabe von Insulin niemals falsch. Nachdem der Arzt die metabolische Situation normalisiert hat, kann er entscheiden, ob er Insulin weiterhin verabreichen oder es absetzen will. Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten kann Diabetes Typ 1 (auch bei hohem Alter) oder eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse vorliegen (chronische Pankreatitis).

**2. Die zweite Frage bezieht sich auf die Nierenfunktion (NF). Dieser Aspekt wirkt sich auf die Wahl des Antidiabetikums aus.**

Die meisten Medikamente können nicht verschrieben werden, wenn die eGFR unter 30 ml/min liegt.

### 3. Die dritte Frage betrifft das Thema Herzinsuffizienz:

Der Arzt muss die Patientenpräferenzen (siehe Abbildung 2) berücksichtigen, aber auch die Behandlungsziele im Auge behalten. Zu letzteren gehören die Verringerung von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abbildung 3). Sulfonylharnstoffe<sup>(18)</sup> und DPP-4-Hemmer haben in Bezug auf diese harten Endpunkt-Parameter keinen Effekt.<sup>(9, 15, 16)</sup>

Es gibt zwei Arten der Herzinsuffizienz: Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfsfraktion (HFPEF, „heart failure with preserved ejection fraction“, diese Form macht  $\frac{3}{4}$  aller Fälle von Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetikern aus) und zeigt eine linksventrikulären Auswurfsfraktion  $> 40\%$  sowie Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfsfraktion (HFREF, „heart failure with reduced ejection fraction“;  $\frac{1}{4}$  der Patienten mit Herzinsuffizienz).<sup>(37)</sup>

SGLT-2-Hemmer sind bei dieser Indikation die bevorzugte Wirkstoffklasse.<sup>(6-9)</sup> Studien an Patienten mit HFREF und HFPEF mit und ohne Diabetes sind im Gang. Bei Herzinsuffizienz sollten Glitazone (Pioglitazon) vermieden werden.<sup>(21)</sup>

Bei Patienten im fortgeschrittenen Alter oder mit einer kardiovaskulären Erkrankung und/oder verminderter Nierenfunktion in der Anamnese ist es wichtig, eine Hypoglykämie zu vermeiden, da diese Patienten diesbezüglich ein höheres Risiko aufweisen und ihr Risiko für Herzrhythmusstörungen ebenfalls erhöht ist. Eine Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und Insulin sollte daher vermieden werden, da sie das Hypoglykämierisiko signifikant um 9- bis 40-mal erhöht.<sup>(25)</sup> Die neueren Basalinsuline, wie z. B. Insulin Degludec<sup>(32)</sup> und Insulin Glargin U300<sup>(33)</sup>, weisen im Vergleich zu den Analoga der ersten Generation (Insulin Detemir, Insulin Glargin U100) sowie zu NPH-Insulin eine niedrigere Hypoglykämie-Inzidenz auf, insbesondere in Bezug auf nächtliche Hypoglykämie. Die Kombination aus Basalinsulin und GLP-1-RA reduziert das Hypoglykämie-Risiko noch stärker und eliminiert eine Nebenwirkung des Insulins, die Gewichtszunahme.<sup>(34, 35)</sup> Für Substanzen, die keine Hypoglykämie auslösen, ist kein höheres HbA1c-Ziel erforderlich, auch nicht für Patienten mit fortgeschrittener Nieren- oder kardiovaskulärer Erkrankung. Wenn Medikationen eingesetzt werden, die keine Hypoglykämie hervorrufen, sollte das HbA1c so nahe wie möglich am Normalwert liegen (6,0-7,0%). Im Hinblick auf die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität lässt sich in der UKPD-Studie für Metformin zwar eine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse beobachten, eine Meta-Analyse zeigt jedoch keinen signifikanten Effekt von Metformin auf harte kardiovaskuläre und renale Outcomes.<sup>(20)</sup> Die einzigen beiden Wirkstoffklassen mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen in der Sekundärprävention sind somit SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RAs), wie z. B. Liraglutid, Semaglutid oder Dulaglutid (Albiglutid).

Ihr Effekt auf 3-Punkt-MACE ist sehr ähnlich. SGLT-2-Hemmer verzögern den Verlust der Nierenfunktion und die Progression hin zur terminalen Niereninsuffizienz (ESKD, „end-stage kidney disease“) und haben dementsprechend stärker ausgeprägte, harte renale Endpunkte<sup>(6-9)</sup>. GLP-1-Ras<sup>(10-14)</sup> zeigen im Hinblick auf die Verzögerung der Progression hin zur Makroalbuminurie die deutlichsten Effekte in einem Setting mit einer eGFR zwischen 30-60 ml/min.

Während SGLT-2-Hemmer auf die Schlaganfallinzidenz einen geringeren Effekt zu haben scheinen<sup>(6-9)</sup>, zeigen die Studien PIONEER 6<sup>(14)</sup>, SUSTAIN-6<sup>(11)</sup> und REWIND<sup>(39)</sup> für langwir-

kende GLP-1-RAs (Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid) einen Rückgang der Schlaganfallinzidenz. Mit einer signifikanten Verminderung der Mortalität sind lediglich Empagliflozin und Liraglutid assoziiert.

Im Hinblick auf die Behandlung der Herzinsuffizienz oder ihre Prävention sind die Effekte der SGLT-2-Hemmer überaus überzeugend <sup>(6-9)</sup>. Für GLP-1-RAs wurde dies nicht gezeigt.

Diese Beobachtungen führten dazu, die Untersuchungen in eine neue Richtung zu lenken. In der DAPA-HF-Studie bewirkte Dapagliflozin eine signifikante Verringerung von 3-Punkt-MACE und kardiovaskulär bedingten Todesfällen bei Personen mit und ohne Diabetes bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer reduzierter Auswurfsfraktion <sup>(38)</sup>. Eine vorab spezifizierte Untergruppenanalyse zeigte denselben Effekt auf diesen kombinierten Endpunkt bei Menschen mit und ohne Diabetes.

Eine kardiovaskuläre Endpunkt-Studie zur Untersuchung der aus der Kombination von SGLT-2 Hemmer und GLP-1 RA resultierenden Effekte ist zwar nicht vorhanden, allerdings erscheint eine Kombination der beiden Klassen angesichts der additiven Effekte auf Gewicht, keine Hypoglykämie, Blutdruck und HbA1c logisch. Aus diesem Grund empfehlen der ADA/EASD-Konsensus sowie die neuen ESC/EASD-Leitlinien <sup>(4, 5)</sup> ihre kombinierte Anwendung, um optimale (protektive) Effekte auf Nieren, kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität zu erzielen. Die Indikation für eine Kombination dieser beiden Wirkstoffklassen ist für viele Substanzen zwar bereits vorhanden, allerdings gibt es gegenwärtig noch Probleme mit der Schweizerischen Krankenversicherung hinsichtlich der Erstattung. Der verschreibende Arzt muss deshalb von der Versicherung des Patienten eine entsprechende Freigabe einholen, bevor er eine Kombination aus einem SGLT-2-Hemmer und einem GLP-1-RA verschreibt.

## Beschränkungen in der Anwendung von Antidiabetika

Der wichtigste begrenzende Faktor für den Einsatz einer antidiabetischen Medikation ist die Nierenfunktion. Dementsprechend sollten keine langwirkenden Sulfonylharnstoffe mit aktiven Metaboliten angewendet werden (Glibenclamid, Glimepirid) <sup>(35)</sup>. Die bevorzugte Substanz in dieser Klasse ist Gliclazid, da es die niedrigste Inzidenz an Hypoglykämie und kardiovaskulären Ereignissen sowie die geringste Gesamtmortalität zeigt <sup>(36)</sup> und seine kardiovaskuläre Sicherheit in der ADVANCE-Studie nachgewiesen wurde <sup>(17)</sup>.

Die Indikation für alle SGLT-2-Hemmer ist zwar eine eGFR  $\geq 45$  ml/min, es gibt jedoch Belege dafür, dass Canagliflozin (CREDENCE-Studie) <sup>(9)</sup> und Empagliflozin (EMPA-REG-Studie, mit weniger Patienten) <sup>(6)</sup> bis zu einer eGFR von 30 ml/min sicher angewendet werden können. Während der glukosesenkende Effekt mit niedrigeren eGFRs abnimmt, bleiben die nephro- und kardioprotektiven Effekte selbst bei niedriger eGFR erhalten <sup>(6, 9)</sup>.

Liegt die eGFR unter 30 ml/min, sind die Behandlungsoptionen stark eingeschränkt. Wenn GLP-1-RAs toleriert werden, können sie bis zu einer eGFR von 15 ml/min gegeben werden, gewöhnlich in reduzierter Dosierung. Vorhandene Daten für Liraglutid und Semaglutid zeigen, dass diese Klasse selbst bei niedriger eGFR sicher ist <sup>(10)</sup>. Als Alternative, falls GLP-1-RAs aufgrund mangelnder Verträglichkeit oder sonstiger Gründe nicht angewendet werden können, lassen sich als bevorzugte Wahl DPP-4-Hemmer einsetzen. In den meisten Fällen ist für Patienten mit einem CKD-Stadium von 4 oder 5 jedoch Insulin erforderlich. Bevorzugt wird dabei ein Basalinsulin mit extrem langer Wirkdauer

(Insulin Degludec oder Insulin Glargin U300) aufgrund der damit verbundenen geringeren Hypoglykämierate<sup>(32, 33)</sup>.

In der Klasse der DPP-4-Hemmer zeigen Sitagliptin und Linagliptin die besten Resultate (Saxagliptin sollte bei Herzinsuffizienz nicht verwendet werden).<sup>(15)</sup> Während die Dosierung von Sitagliptin an die Nierenfunktion angepasst werden muss, ist für Linagliptin keine Anpassung erforderlich.

## Abschliessende Bemerkungen und Zusammenfassung der Schweizerischen Empfehlungen

1. Benötigt der Patient Insulin? Ist der HbA1c-Wert hoch (> 10%) und handelt es sich nicht um einen typischen Patienten mit metabolischem Syndrom, viszeraler Adipositas und der typischen Dyslipidämie (niedriges HDL-Cholesterin und hohe Triglyzeride) und zeigt der Patient klinische Symptome des Insulinmangels (Gewichtsverlust, Polyurie und Polydipsie), ist die Gabe von Insulin niemals falsch. Nachdem der Arzt die metabolische Situation normalisiert hat, kann er entscheiden, ob er Insulin weiterhin verabreichen oder es absetzen will. Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten kann Diabetes Typ 1 oder eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse vorliegen (chronische Pankreatitis).
2. Die Reduktion der kardiovaskulären Last ist von vorrangiger Bedeutung. Aus diesem Grund empfehlen wir die frühzeitige Kombination von SGLT-2-Hemmern bzw. GLP-1-RAs mit Metformin entsprechend den kardiovaskulären Endpunkt-Studien zu SGLT-2-Hemmern und GLP-1-RAs, in denen > 70% Patienten Metformin verwendeten.
3. SGLT-2-Hemmer und GLP-1-RAs haben unterschiedliche Wirkmechanismen, von denen viele bis jetzt nur unzureichend verstanden sind. Beide Klassen verringern nachgewiesenermassen die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse, Mortalität und die Progression der Nephropathie. Wir empfehlen deshalb die Kombination dieser beiden Wirkstoffklassen, wobei vor dem Verschreiben geklärt werden muss, ob der Versicherer die Kosten übernimmt oder der Patient die Behandlung selbst zahlen muss.
4. Die Absenkung des HbA1c auf das übliche Ziel von > 7,0 (wenn keine Verringerung der Lebenserwartung etc.) ist wichtig, um mikro- und makrovaskuläre Komplikationen zu reduzieren. Werden keine Wirkstoffklassen eingesetzt, die Hypoglykämie hervorrufen können (Insulin und/oder Sulfonylharnstoff), gibt es für das HbA1c keine Untergrenze. In dieser Situation sollte ein so nahe wie möglich am Normalwert liegendes HbA1c das Ziel sein (HbA1c 6-7%).
5. Die Patientenpräferenzen sind zu berücksichtigen (siehe Abbildung 2). Die Wirksamkeit, der Nutzen und die unerwünschten Effekte der zur Verfügung stehenden Antidiabetika sollten mit dem Patienten erörtert werden, um eine gemeinsame Entscheidung treffen zu können.
6. Indikation für die Anwendung eines GLP-1-RA ist ein BMI > 28. GLP-1-RAs können zusammen mit Insulin eingesetzt werden, vorzugsweise in einer festen Kombination.
7. Der Patient muss Anweisungen zu den Regelungen in Bezug auf Krankheitstage erhalten. Wenn sich der Patient erbricht, er unter Diarrhoe leidet oder akut krank ist, sich ins Spital begeben bzw. sich einem geplanten Eingriff unterziehen muss, sind SGLT-2-Hemmer und Metformin abzusetzen und, sofern erforderlich, durch Insulin zu ersetzen. Durch diese einfache Massnahme lassen sich die seltenen Fälle von diabetischer Ketoazidose und Laktatazidose verhindern.
8. Wenn ein Basalinsulin gewählt wird, lässt die aktuelle Evidenz den Schluss zu, dass



Insulin Degludec und Insulin Glargin U300 Hypoglykämie - insbesondere nächtliche Hypoglykämie - am besten verhindern, gefolgt von Insulin Glargin U100 und Insulin Detemir und schliesslich von NPH-Insulin.

## Liste antidiabetischer Arzneimittel

Für Wirkstoffklassen in **gelb** existieren kardiovaskuläre Outcome-Studien oder kardiovaskuläre Sicherheitsdaten.

<u>Klasse und Wirkstoff</u>	<u>Handelsname</u>	<u>Kombinationen</u>
<b>Biguanide</b>		
Metformin	Glucophage® oder Generika	
<b>SGLT-2 Inhibitoren</b>		
Canagliflozin	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozin	Forxiga®	Xigduo® XR*, Qtern (Dapagliflozin/Saxagliptin)
Empagliflozin	Jardiance®	Jardiance Met® Glyxambi (Empagliflozin/Linagliptin)
Ertugliflozin	Steglatro®	Segluromet®, Steglujan (+Sitagliptin)
<b>DPP-4-Inhibitoren</b>		
Alogliptin	Vipidia® (Herzversagen möglich)	Vipdomet® (39)
Linagliptin	Trajenta®	Jentaduetto®
Saxagliptin	Onglyza® (Herzversagen möglich)	Kombiglyze® XR*
Sitagliptin	Januvia®,	Janumet®, -XR*
Vildagliptin	Galvus®	Galvumet®
<b>Sulfonylharnstoffe*</b>		
Gliclazide	Diamicon® or Generics	
Glibenclamide	Daonil®/Semi-Daonil®	Glucovance®/- mite
Glimepiride	Amaryl® oder Generika	
<b>GLP-1 Rezeptor Agonisten (Glucagon-artige Peptide 1)</b>		

Lixisenatide	Lyxumia®	+ Glargin: Suliqua®100/50 <sup>(33)</sup>
Exenatide long-acting	Bydureon® Pen (1x wöchentlich)	
Liraglutid	Victoza® (qd)	+Degludec: Xultophy®
Semaglutid	Ozempic® (1x wöchentlich)	
Dulaglutid	Trulicity® (1x wöchentlich)	
<b>Insulinanaloga, langwirksam</b>		
Degludec	Tresiba®	+ Liraglutide: Xultophy®
Detemir	Levemir®	
Glargin 100	Lantus®	+Lixisenatide: Suliqua®100/50 <sup>(33)</sup>
- Glargin 300	Toujeo®	
- Glargin Biosimilar	Abasaglar®	
<b>Humaninsulin, mittelwirksam</b>		
NPH	Huminsulin, Insulatard	
<b>Insulinanaloga, kurzwirksam</b>		
Lispro	Humalog®	
Aspart	NovoRapid®, Fiasp®	
Glulisin	Apidra®	
<b>Mischinsuline</b>		
Lispro	Humalog®	Humalog® Mix (NPH-Insulin)
Aspart	NovoRapid®	NovoMix® (NPH Insulin)
Degludec/Aspart	NovoRapid®	Ryzodeg® (Degludec/Aspart)

\* Glinide wie Repaglinid haben in der Schweiz einen sehr kleinen Marktanteil. Deshalb sind sie in dieser Liste und in den Empfehlungen 2016 nicht enthalten. Gleiches gilt für die Glitazone.

## Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe erklären Folgendes:

*Roger Lehmann* erhält Honorare für Vorträge und Arbeit in Beratungsgremien von Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, MSD, Medtronic, Mundipharma, Novo Nordisk, Roche und Sanofi. *Giacomo Gastaldi* erhält Educational Grants von Eli-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Medtronic, Roche, Abbott, Dexcom, Insulet, Ypsomed, Honoraria für die Arbeit in Beratungsgremien von Medtronic und Vifor, sowie Forschungsunterstützung durch private Stiftungen. *Astrid Czock* hat Aktien von Axapharm und Vifor. *Marc Egli* erhält Rednerhonorare, Reisekostenzuschüsse oder Honorare für seine Arbeit in Beratungsgremien von Merck, Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Astra Zeneca und Medtronic. *Doris Fischer-Taeschler* erklärte keine möglichen Konflikte. *Markus Laimer* erhält Forschungsunterstützung von Nordisk sowie Honorare bzw. arbeitet in Beratungsgremien von Roche, Medtronic, MSD, Eli Lilly und Sanofi-Aventis. Alle unbeschränkte Grants, Honorare und Vergütungen werden auf ein unabhängiges Konto für Wissenschaft und Ausbildung der Abteilung für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus des Inselspitals/Universitätsspitals Bern überwiesen. *Barbara Lucchini* hat Aktien, erhält Honorare und arbeitet in Beratungsgremien von Novo Nordisk, Sanofi und Astra Zeneca. *Sebastien Thalmann* arbeitete 2017 in Beratungsgremien von Astra Zeneca und Novo Nordisk und erhielt Reisekostenzuschüsse von Novo Nordisk und Eli Lilly. *Peter Wiesli* erhielt Rednerhonorare, Reisekostenzuschüsse und Honorare für seine Arbeit in Beratungsgremien von Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca; er erhielt zudem Rednerhonorare und Honorare für seine Arbeit in Beratungsgremien von Eli-Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, Bayer, Abbott. Ausserdem erhält er Rednerhonorare von Dexcom, Medtronic, Roche, Servier, Mundipharma und Amgen.

Die *Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie* erhält zweckgebundene finanzielle Unterstützung für Forschung, Fort- und Weiterbildung sowie Infrastruktur durch folgende Sponsoren: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Eli Lilly, Novo Nordisk, MSD, Sanofi Aventis, Roche Diabetes Care, Abbott. Weiterhin wird die Gesellschaft von folgenden Unternehmen finanziell unterstützt: HRA Pharma, IBSA, Medtronic, Mundipharma, Pfizer, Ypsomed, Gilead, Otsuka, Kyowa-Kirin. Bei der Leistung der Unterstützung an die SGED respektieren die Sponsoren die Unabhängigkeit und Integrität der SGED im Zusammenhang mit ihrer Politik, ihren Aktivitäten sowie inhaltlichen Fragen.

## Referenzen

1. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, RG IJ, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1543-56.
2. Zinman B, Bhowsekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(5):356-67.
3. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10):776-85.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019.

6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2117-28.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7):644-57.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4):347-57.
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24):2295-306.
10. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):839-48.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1834-44.
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):311-22.
13. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10193):121-30.
14. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381(9):841-51.
15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369(14):1317-26.
16. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimperide on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEnglJMed J1 - NEJM J2 - New.* 2008; 358(24):2560-72.
18. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013; 56(5):973-84.
19. 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 [see comments]. *Lancet J1 - L.* 1998; 352(9131):854-65.
20. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017; 60(9):1620-9.
21. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018; 41(12):2669-701.
22. Knuops KTB, de Groot LCPG, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women: The HALE Project. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2004; 292(12):1433-9.
23. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008; 359(3):229-41.
24. Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I. Four-year follow-up after two-year dietary interventions. *N Engl J Med.* 2012; 367(14):1373-4.
25. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31(11):2086-91.

26. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293(1):43-53.
27. Evert et al., *Diabetes Care* 2019;42:731-754
28. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEnglJMed J1 - NEJM J2 - New*. 2008; 358(6):580-91.
29. Jung JH, Tantry US, Gurbel PA, Jeong YH. Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2015; 39(2):95-113.
30. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379(16):1529-39.
31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(14):1319-30.
32. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(8):723-32.
33. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(10):2147-54.
34. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(9):898-907.  
 Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(5):1009-16.
35. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(1):43-51.
36. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55(8):2154-62.
37. McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France
38. Poster on EASD 2019, Clegg L. et al.
39. Gerstein HC *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Feb;8(2):106-114