

# Pathologische Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und kardiovaskulärer Herzerkrankung und therapeutische Möglichkeiten



Lukas Burget

## Lukas Burget

Diabetes mellitus Typ II gilt in den meisten Ländern dieser Erde mittlerweile als Volkskrankheit und betrifft je nach Region und Ethnizität zwischen 5 und 12 Prozent der Bevölkerung (1). Das gehäufte Vorkommen kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern hat in den vergangenen 20 Jahren den Fokus einer blutzuckerkontrollierenden Therapie auf die Verhinderung dieser erweitert. Als Grundpfeiler gelten die rasche sowie konsequente Therapie eines neu diagnostizierten Diabetes mellitus und der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren und auch der Einsatz neuer Antidiabetika mit kardiovaskulärem Benefit.

Die Krankheit Diabetes mellitus wurde bereits 600 J. v. Chr. in Indien beschrieben und ist auf dem europäischen Kontinent seit der Antike bekannt (griechisch: *honigsüßer Durchfluss*). Im 19. Jahrhundert wurde der Diabetes mellitus vom Pariser Arzt Apollinaire Bouchardat in einen *Diabete gras* («fetter Diabetes») und einen *Diabete maigre* («magerer Diabetes») unterteilt und damit wahrscheinlich erstmalig der Grundstein für die Kategorisierung in einen Insulinmangel-Diabetes (Typ I) bzw. Diabetes auf dem Boden einer Insulinresistenz (Typ II) gelegt.

Seit den ersten erfolgreichen Insulintherapien bei Typ-1-Diabetikern vor knapp 100 Jahren sind mehrheitlich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts verschiedene insulinunabhängige Substanzen in Erscheinung getreten. Aufgrund verschiedener Modifizierungen des Insulinmoleküls in den letzten Jahrzehnten basieren diese heute auf gentechnisch hergestellten Formen. Insulinunabhängige Medikamente verbessern die Insulinresistenz oder steigern die endogene Produktion und Sekretion dieses körpereigenen Pankreashormons. Dadurch kommen letztere diese praktisch ausschliesslich bei Typ-II-Diabetikern zum Einsatz.

Diabetes mellitus Typ II gilt in den meisten Ländern dieser Erde mittlerweile als Volkskrankheit und betrifft je nach Region und Ethnizität zwischen 5 Prozent (Subsahara-Afrika) und 12 Prozent (Nordamerika) der Bevölkerung eines Landes. Derzeit geht man von weltweit 425 Millionen Typ-II-Diabetikern aus, wobei gemäss Hochrechnungen bereits in 25 Jahren zusätzlich über 200 Millionen mehr Menschen betroffen sein werden, was einem Plus von knapp 50 Prozent entspricht (1). Die Anzahl behandelter und nicht behandelter Typ-II-Diabetiker ist sehr hoch, da aktuell knapp die Hälfte der 425 Millionen Betroffenen nicht diagnostiziert ist (1). Auch in Eu-

ropa mit einem überdurchschnittlich guten Gesundheitssystem beträgt der Anteil nicht diagnostizierter und damit nicht behandelter Typ-II-Diabetiker rund 30 Prozent (1).

## **Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen**

Bereits vor Einsatz der unterschiedlichen Insuline und Antidiabetika wusste man um die schwerwiegenden Folgeerkrankungen unterschiedlicher Organsysteme. Als pathophysiologischer Hauptmechanismus steht die Glykosylierung der kleinen und jeweils eine Organeinheit versorgenden Blutgefässe im Vordergrund, woraus die sogenannten mikrovaskulären Folgeschäden resultieren. Zu ihren wichtigsten Vertretern gehören die diabetische Retinopathie, die Nephropathie und die Neuropathie, welche bei allen Diabetikern in regelmässigen Abständen gesucht und konsequent therapiert werden müssen.

Zum ersten Mal liess sich in den 90er-Jahren eine klare Korrelation zwischen gut kontrollierter Stoffwechsellage und Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen, aber auch kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Typ-I-Diabetikern nachweisen. Die durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Werte lagen in den jeweiligen Kohorten bei etwa 7 Prozent (intensive Therapie) bzw. zwischen 8,5 und 9 Prozent (konventionelle Therapie) (2). Die makrovaskulären Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall usw.) konnten bei diesen jungen und im Vergleich zur Normalbevölkerung wahrscheinlich nicht überdurchschnittlich gefässkranken Patienten mit einer intensiven Therapie nur tendenziös gesenkt werden, auch wenn mehrere epidemiologische Analysen auf eine Korrelation zwischen kardiovaskulären Ereignissen und chronischer Hyperglykämie hinwiesen (3).

In den Folgejahren gelang mit ähnlich angelegten Studien auch bei Typ-II-Diabetikern der Nachweis, dass straffere Blutzuckereinstellungen zu weniger mikrovaskulären Komplikationen führen (4–6).

### Mechanismen der «diabetischen Atherosklerose»

In klinischen Endpunktstudien ist eine klare Korrelation zwischen guten Blutzuckerwerten und einem verminderten Arterioskleroserisiko kaum belegt. In vitro-Arbeiten, verschiedene Tiermodelle sowie Humanstudien legen jedoch nahe, dass diabetesspezifische Mechanismen eine Atherogenese verstärken und mitverursachen können (7). Diese Mechanismen können in mindestens drei Entitäten eingeteilt werden:

- **Hyperglykämien verursachen direkte Gefässwandveränderungen.** Eine modifizierte Monozytenadhäsion und vermehrte Expression inflammatorischer Zytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6) sowie Veränderungen der Stickstoffmonoxid-Produktion spielen wahrscheinlich eine entscheidende Rolle (8, 9). Ferner können Hyperglykämien das Wachstum glatter Gefässmuskulzellen beeinflussen (10) und in Kombination mit Dyslipidämien die Proliferation und die Differenzierung Intima-ständiger Makrophagen modifizieren (11).
- Neben dem bei Diabetikern gehäuften Auftreten von klassischen Dyslipidämien wie einer Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie sind bei dieser Patientengruppe auch verschiedene Lipoprotein-Abnormalitäten mit höheren VLDL- und erniedrigten HDL-Cholesterin-Spiegeln beschrieben (12). Diabetesspezifische Veränderungen der HDL-Cholesterin-Moleküle und eine höhere Dichte an Apolipoprotein-B-Molekülen tragen mutmasslich ebenso zu einer diabetesspezifischen Atherogenese bei (13).
- **Chronische Inflammation** gilt als weitere wichtige Ursache bei der Entstehung von Atherosklerose, aber auch von Typ-II-Diabetes (14). Oxidativer Stress und chronische Entzündung, welche beide auch im viszeralen Fettgewebe stattfinden, können durch eine hyperglykämische Stoffwechsellaage verstärkt werden (15). In Anbetracht des bei Typ-II-Diabetikern gehäuften Vorkommens von Übergewicht und Adipositas scheint die Relevanz dieses inflammationspezifischen Mechanismus für die Entstehung von Atherosklerose damit naheliegend. Umgekehrt ist die Konzentration antiinflammatorischer Botenstoffe wie beispielsweise Adiponectin bei Adipösen und Diabetikern erniedrigt, das kann gegenregulatorische und gefässwandschützende Mechanismen möglicherweise abschwächen (16).

### Blutzuckereinstellung und kardiovaskuläre Erkrankungen

Koronare Herzerkrankungen gehören zu den häufigsten Folgeerkrankungen und Todesursachen bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellaage. Typ-II-Diabetiker ohne bekannte koronare Herzerkrankung

haben ein ähnlich hohes Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden oder daran zu versterben wie Patienten mit bereits erlittenem Myokardinfarkt. Beide Gruppen gehören damit in die höchste Risikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse (17). Ergänzend konnte in mehreren Studien eine gute Korrelation zwischen Ereigniswahrscheinlichkeit und dem HbA<sub>1c</sub>-Wert gezeigt werden (18).

Ungeachtet der günstigen mikrovaskulären Ergebnisse konnte in den oben zitierten Endpunktstudien kein Benefit bzgl. makrovaskulärer Ereignisse mit einer Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Werts gezeigt werden. In der bereits erwähnten ACCORD-Studie zeigte sich in der Gruppe mit intensivierter Therapie (HbA<sub>1c</sub>-Wert 7,0% vs. 7,9% in Gruppe mit konventioneller Therapie) sogar eine Zunahme der Gesamt- und der kardiovaskulären Mortalität, weswegen die Studie vorzeitig beendet wurde (6). Nicht eindeutig geklärt sind die verursachenden Faktoren, und es bleibt spekulativ, ob vermehrt Hypoglykämien oder eine insulinbedingte Gewichtszunahme verantwortlich gemacht werden können. Ebenso wenig ist ein direkter Vergleich der einzelnen Studien möglich, da sich Patientenalter, medianer Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wert, Diabetesdauer und Therapiezusammensetzung in den einzelnen Intensivgruppen teilweise deutlich voneinander unterscheiden (Bsp.: 77% Insulin in der ACCORD-Studie vs. 40% in der ADVANCE-Studie). Ferner bestand das Patientenkollektiv in der ADVANCE- und der ACCORD-Studie aus Diabetikern mit mehrheitlich länger bestehendem Diabetes mellitus. (5, 6). Spiegelbildlich hierzu legen Daten der UKPDS-Studie aus dem Zeitraum nach Beendigung der mehrjährigen Interventionsperiode nahe, dass bei neu diagnostizierten Typ-II-Diabetikern eine intensive Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1c</sub>-Wert um 7,0%) zu weniger kardiovaskulären Ereignissen in den Folgejahren führt (19). Eine bereits bei Diagnosestellung rasch umgesetzte konsequente Einstellung der diabetischen Stoffwechsellaage scheint also auch aus kardiovaskulärer Sicht günstig.

Das Anstreben von HbA<sub>1c</sub>-Werten, wie sie bei Nichtdiabetikern vorliegen, zeigt bei Typ-II-Diabetikern keinen kardiovaskulären Benefit und korreliert sogar mit einer erhöhten Gesamtmortalität, wie in einer gross angelegten, retrospektiven Studie mit HbA<sub>1c</sub>-Werten zwischen 6,7 und 9,9 Prozent gezeigt werden konnte. Die niedrigste Gesamtmortalität fand sich bei dieser Studie in der Patientengruppe mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,5 Prozent (20). Dieses Phänomen beruht wahrscheinlich darauf, dass in diesem Patientenkollektiv gute Blutzuckerwerte bei geringer Hypoglykämiefrequenz vorliegen.

### Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetikern

Das Vorliegen zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie ist bei Typ-II-Diabetikern häufig. Hieraus resultiert konsequenterweise ein gesamtheitlicher therapeutischer Ansatz. Das beinhaltet auch den conse-

quenten Versuch eines Nikotinstopps bei allfälligem Konsum. Einen soliden wissenschaftlichen Hintergrund für diese Therapieempfehlungen bietet die insgesamt auf knapp 14 Jahre angelegte prospektive dänische STENO-2-Studie. Nebst strengerer Blutzuckereinstellung erfolgte bei der Patientengruppe mit intensiverer Therapie ein konsequenter und damit vermehrter Einsatz von Antihypertensiva (vornehmlich ACE-Hemmer und Sartane), Statinen, Acetylsalicylsäure (ASS), körperlicher Bewegung und Ernährungsumstellung (vornehmlich Reduktion gesättigter Fettsäuren). Spiegelbildlich hierzu zeigte sich in den Folgeuntersuchungen und nach knapp 8 Jahren eine deutliche Verbesserung der HbA<sub>1c</sub>-Werte, der Nüchternblutzuckerwerte, des Blutdrucks und der LDL-Cholesterin-Werte. Im Vergleich zur weniger gut eingestellten Patientenkohorte resultierten signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse (24 vs. 44% der Patienten). Ergänzend konnte auch eine signifikante Verbesserung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen erzielt werden (21). In einer Folgestudie zeigte sich in der vormals intensiv therapierten Gruppe nach insgesamt knapp 14 Jahren eine signifikant tiefere Gesamtmortalität im Vergleich zur konventionell therapierten Gruppe (30 vs. 50% Verstorbene je Patientenkohorte). Und das, obwohl die strengen Therapieprotokolle der Intensivgruppe zu Beginn der Folgestudie aufgehoben wurden und die initial konventionell behandelte Gruppe während der Folgestudie intensiver behandelt wurde, die Risikofaktoren am Ende der Folgestudie folglich weniger differierten als zu Beginn (22). Gemäss Studienautoren reduziert eine Medikamentengruppe (Antihypertensiva, Lipidsenker, ASS) das relative Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses um jeweils 25 Prozent. Das führt aufgrund des postulierten additiven Charakters zu einer Reduktion des absoluten Risikos von 29 Prozent (metabolisches Gedächtnis oder Legacy-Effekt). Neben der Verhinderung von zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen dient die adäquate Blutdruckeinstellung bei Diabetikern einem potenten mikrovaskulären Schutz und minimiert den Progress einer diabetischen Nephro- und Retinopathie. Die anzustrebenden Zielwerte für Blutdruck und LDL-Cholesterin unterliegen regelmässigen Anpassungen und weisen je nach Land, Kontinent oder Fachgesellschaft unterschiedliche Werte auf. So empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie in ihren erst kürzlich aktualisierten Leitlinien bei Diabetikern mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko mittlerweile ein LDL-Cholesterin von < 1,4 mmol/L (moderates Risiko < 2,5 mmol/L, hohes Risiko < 1,8 mmol/L) (23). Einen guten Überblick über die in der Schweiz empfohlenen Richtwerte bieten die hiesigen Gesellschaften auf ihren jeweiligen Internetseiten ([www.agla.ch](http://www.agla.ch) oder [www.sgedssed.ch](http://www.sgedssed.ch)).

### Neue Antidiabetika mit kardiovaskulärem Benefit

Das gehäufte Vorkommen kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern hat in den vergangenen

20 Jahren den Fokus einer blutzuckerkontrollierenden Therapie auf die Verhinderung dieser erweitert. Mittlerweile fordern Arzneimittelbehörden für neu zugelassene Antidiabetika kardiovaskuläre Sicherheitsdaten. Ein Vorgehen, welches durch das Auftreten von vermehrt kardiovaskulären Ereignissen unter dem mittlerweile nicht mehr zugelassenen Rosiglitazon (Avandia®) beschleunigt, wenn nicht gar ausgelöst wurde (24).

**SGLT-2-Inhibitoren:** Erste Daten wurden mit dem Ende 2016 in der Schweiz zugelassenen Empagliflozin (Jardiance®) publiziert. In der mit über 7000 Patienten grossen EMPA-REG-Studie konnte bei vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Werten in der Empagliflozingruppe eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) nachgewiesen werden. Ferner traten im Vergleich zur Placebogruppe unter Empagliflozin weniger spitalpflichtige Herzinsuffizienzen, Todesfälle und kardiovaskulär bedingte Todesfälle auf (25). Ähnliche Daten lieferten die 2017 publizierte CANVAS-Studie mit dem SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin (Invokana®) (26) und die kürzlich veröffentlichte DECLARE-Studie mit Dapagliflozin (Forxiga®) (27).

Die kardioprotektiven Mechanismen dieser Medikamentengruppe versteht man bis jetzt weniger gut. Dass es sich um einen Klasseneffekt handelt, ist aufgrund der ähnlichen Ergebnisse in den genannten Outcome-Studien jedoch naheliegend. SGLT-2-Inhibitoren eliminieren überschüssige Blutglukose mittels gesteigerter Glukosurie über die Niere. Parallel kommt es damit zu einer gesteigerten Natriuresis und zu einer Verminderung von Plasmavolumen und Blutdruck. Der natriuretische und diuretische Effekt dürfte eine der kardioprotektiven Hauptfaktoren darstellen. Zusätzliche Mechanismen wie antiinflammatorische und antiapoptotische Effekte, eine Verminderung des oxidativen Stresses und eine Verbesserung der kardialen Mitochondrienfunktion sowie eine Optimierung der Substratutilisation sind beschrieben, jedoch weniger gut belegt (28). Die eindrucksvollen Daten der EMPA-REG-Studie haben zur Lancierung weiterer Studien an Nichtdiabetikern geführt. Postuliert wird, dass auch «zuckergesunde» kardiale Patienten von einer Verbesserung hinsichtlich Herzinsuffizienz profitieren (29).

**GLP-1-Agonisten:** Eine weitere Substanzklasse mit günstigem kardiovaskulärem Sicherheitsprofil stellen die sogenannten GLP-1-Agonisten dar. Ihr antidiabetischer Haupteffekt basiert auf der mahlzeitenabhängigen Freisetzung von endogenem Insulin. Einen wichtigen «Nebeneffekt» stellt der Einfluss der GLP-1-Agonisten auf das zentralnervös gesteuerte Appetitverhalten dar. Bei den meisten Patienten kommt es unter GLP-1-Agonisten zu einer teilweise erheblichen Gewichtsabnahme und damit zur Verbesserung der Insulinresistenz (30).

Kardiovaskuläre Endpunktdaten liegen seit 2016 für das einmal täglich zu injizierende Liraglutid (Victoza®) und das mittlerweile auch in der Schweiz zugelassene einmal wöchentlich zu applizierende Semaglutid (Ozempic®) in Form der LEADER- bzw. der

SUSTAIN-6-Studie vor. In der LEADER-Studie konnte eine signifikante Reduktion des bereits oben erwähnten kombinierten Endpunktes mit Fokus auf kardiovaskulärem Tod nachgewiesen werden (31). In der SUSTAIN-6-Studie gelang ein ähnliches Ergebnis bzw. eine Verbesserung des kombinierten Endpunktes mit Fokus auf zerebrovaskulärem Schlaganfall (32). Weitere kardiovaskuläre Studien mit anderen GLP-1-Agonisten zeigten günstige Tendenzen, aber keine mit der LEADER-Studie oder der SUSTAIN-6-Studie vergleichbaren Signifikanzen, wobei teilweise deutlich unterschiedliche Patientenkollektive in den jeweiligen Studien eingeschlossen waren (33, 34).

Der kardioprotektive Mechanismus der GLP-1-Agonisten versteht man noch weniger als bei den SGLT-2-Inhibitoren. Neben direkten kardialen Effekten wie Steigerung der Myozytenkontraktilität und Verbesserung der Ischämietoleranz werden anti-inflammatorische, natriuretische und diuretische sowie antiaggregatorische Effekte beschrieben und auch direkte Einflüsse auf das Endothel und eine Minderung der Gefässsteifigkeit angenommen (35).

## Zusammenfassung

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ II hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Galt der initiale Hauptfokus dem Erzielen guter Blutzuckerwerte und später der Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen, wurde in den letzten 20 Jahren der Fokus auf die Verhinderung makrovaskulärer Komplikationen, wie sie bei Diabetikern trotz guter Blutzucker-Stoffwechsellage deutlich häufiger auftreten, erweitert.

Das scheint mit einer konsequenten Therapie zusätzlich vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren und dem Einsatz moderner, offensichtlich kardioprotektiver, aber volkswirtschaftlich gesehen noch relativ teuren Medikamente zu gelingen. Obwohl diese neuen Medikamente sicher scheinen, ist das Ausmass potenzieller Nebenwirkungen und Langzeitnebenwirkungen nicht eindeutig geklärt. Weiterhin wichtig ist – insbesondere im Hinblick auf eine gute kardiovaskuläre Prophylaxe – die rasche Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage und auch der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren ab Diagnosestellung. Ungeachtet der Fülle an medikamentösen Therapieoptionen und einer mittlerweile häufig sehr späten Notwendigkeit, Insuline einzusetzen, sollte der wichtigste Aspekt, nämlich die Verhinderung von Übergewicht, Adipositas und Diabetes mellitus nicht vergessen werden. Neben persönlichem Engagement der potenziell Betroffenen müssen fachgruppenspezifische, kantonale und staatliche Interventionsprogramme verbessert und gestärkt und darf der möglicherweise daraus resultierende Konflikt mit verschiedenen Lobby-Organisationen nicht gescheut werden.

Korrespondenzadresse:  
 Dr. med. Lukas Burget  
 Oberarzt Endokrinologie/Diabetologie  
 Luzerner Kantonsspital  
 Spitalstrasse I  
 6000 Luzern 16  
 E-Mail: lukas.burget@luks.ch



## Literatur:

1. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30; 329(14): 977–986.
3. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004 Sep 21; 141(6): 413–420.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837.
5. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560.
6. ACCORD Study Group: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 818.
7. Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*, 2008 May 24; 371(9626): 1800–1809.
8. Otsuka A, Azuma K, Iesaki T, Sato F, Hirose T, Shimizu T, Tanaka Y, Daida H, Kawamori R, Watada H: Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia*. 2005 Dec; 48(12): 2667–2674.
9. Dasu MR, Devaraj S, Jialal I: High glucose induces IL-1beta expression in human monocytes: mechanistic insights. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 Jul; 293(1): E337–46.
10. Carmody BJ, Arora S, Wakefield MC, Weber M, Fox CJ, Sidawy AN: Progesterone inhibits human infragenic arterial smooth muscle cell proliferation induced by high glucose and insulin concentrations. *J Vasc Surg* 2002 Oct; 36(4): 833–838.
11. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Jul; 24(7): 1266–1271.
12. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Pugh K, Jenkins AJ, Klein RL, Liao Y: Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003 Feb; 52(2): 453–462.
13. Goldberg IJ: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Mar; 86(3): 965–971.
14. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006 Jul; 116(7): 1793–1801.
15. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, Rajala MW, Du X, Rollman B, Li W, Hawkins M, Barzilai N, Rhodes CJ, Fantus IG, Brownlee M, Scherer PE: The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005 Feb 11; 280(6): 4617–4626.
16. Fantuzzi G, Mazzone T: Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 May; 27(5): 996–1003.
17. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23; 339(4): 229–234.
18. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL: Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 2008 Oct 27; 168(19): 2070–2080.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577.
20. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network: Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1920.
21. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 383.
22. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580.
23. ESC guidelines 2019. <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890#143997739>
24. [www.arzneitelegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=115\\_01&artikel=0811115\\_01k](http://www.arzneitelegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=115_01&artikel=0811115_01k).
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22): 2117–2128.
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 17; 377(7): 644–657.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 Jan 24; 380(4): 347–357.
28. Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N: Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol* 2018 Jul 10; 17(1): 101.
29. <https://www.boehringer-ingenheim.com/EMPERIAL-heart-failure-UND-https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/detailed-results-from-phase-iii-dapa-hf-trial-showed-farxiga-significantly-reduced-both-the-incidence-of-cardiovascular-death-and-the-worsening-of-heart-failure-01092019.html>
30. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL: Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
31. Buse JB; the LEADER Steering Committee: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 3; 375(18): 1798–1799.
32. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10; 375(19): 1834–1844.
33. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atiso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13; 394(10193): 121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149–31153.
34. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015 Dec 3; 373(23): 2247–2257.
35. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ: Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation* 2017 Aug 29; 136(9): 849–870.