

# Nye antidiabetiske lægemidler og kardiovaskulære komplikationer

Manan Pareek<sup>1,2,3</sup>, Martin Bødtker Mortensen<sup>4,5</sup>, Bo Løfgren<sup>4</sup>, Mette Lundgren Nielsen<sup>3</sup>, Michael Hecht Olsen<sup>2</sup> & Niels Holmark Andersen<sup>6</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, USA
- 2) Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus
- 3) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 4) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers
- 5) Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
- 6) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V07170551

Kardiovaskulær sygdom er den førende årsag til morbiditet og mortalitet hos patienter med type 2-diabetes [1]. Trods stærke indicier for en årsagssammenhæng mellem hyperglykæmi og kardiovaskulære komplikationer er evidensen for en beskyttende effekt af intensiv glukosesænkning uklart [2]. Den klassiske antagelse om, at et fald i glukosekoncentrationen også må forventes at resultere i en bedret prognose, blev udfordret i 2007, da en metaanalyse viste en signifikant forhøjet risiko for myokardieinfarkt og en grænsesignifikant forhøjet risiko for kardiovaskulær død ved brug af rosiglitazon til patienter med type 2-diabetes [3]. I et efterfølgende, større, randomiseret studie kunne der ikke drages definitive konklusioner om risikoen for myokardieinfarkt, men man fandt dog en klart forhøjet risiko for hjertesvigt [4]. Den amerikanske Food and Drug Administration og siden European Medicines Agency besluttede på baggrund heraf at kræve en dybdegående undersøgelse af den kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved nye antidiabetiske midler [5, 6]. Formålet med denne artikel er at gennemgå resultaterne af de efterfølgende gennemførte randomiserede studier af disse lægemidlers kardiovaskulære sikkerhedsprofil.

## KARDIOVASKULÆR SIKKERHED

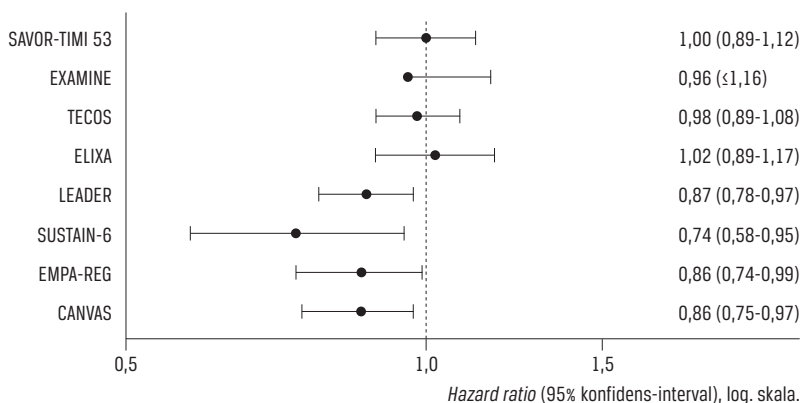
Lægemedelagenturerne forlanger, at man i kardiovaskulære sikkerhedsstudier af antidiabetiske midler inkluderer patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom, og at studierne forløber over minimum to år [5, 6]. Kardiovaskulær sikkerhed opnås, når det nye lægemiddel er noninferiort sammenlignet med placebo for et kombineret endepunkt, der omfatter kardiovaskulær død, myokardieinfarkt og apopleksi. Noninferioritet defineres som en øvre grænse for 95% konfidensintervallet (KI) for risikoestimatet på  $< 1,3$ . Ved værdier på 1,3-1,8 kan den kardiovaskulære sikkerhed bekræftes i et efterfølgende studie, mens lægemidlet ikke vil kunne godkendes ved en øvre værdi  $> 1,8$ .

## Gennemførte studier

På nuværende tidspunkt er der udført studier af dipeptidyl-dipeptidase-4 (DPP-4)-inhibitorer, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister og natriumglukose-kotransporter-2 (SGLT-2)-inhibitorer. I alle studierne har man inkluderet patienter med type 2-diabetes og enten kendt kardiovaskulær sygdom eller høj risiko herfor. Karakteristika for de enkelte studier ses i **Tabel 1**. De væsentligste resultater er opsummeret i **Figur 1** og **Figur 2**.

**FIGUR 1**

Risikoen for det primære, kombinerede kardiovaskulære endepunkt ved intervention vs. placebo i kardiovaskulære sikkerhedsstudier af antidiabetiske lægemidler til patienter med type 2-diabetes. Det primære endepunkt omfattede kardiovaskulær død, myokardieinfarkt og apopleksi og i TECOS og ELIXA også indlæggelseskævende ustabil angina pectoris. I EXAMINE rapporterede forfatterne kun punktestimatet og øvre grænse af 95% konfidens-intervallet.



## Dipeptidyl-dipeptidase-4-inhibitorer

Enzymet DPP-4 degraderer inkretinet GLP-1, der stimulerer de pankreatiske  $\beta$ -cellers insulinsekretion. Anvendelse af DPP-4-inhibitorer øger koncentrationen af endogent dannet GLP-1 og dermed insulin, mens glukagonniveauet sænkes [15].

I SAVOR-TIMI 53-studiet randomiseredes 16.492 patienter med enten kendt kardiovaskulær sygdom eller multiple risikofaktorer herfor til saxagliptin 5 mg  $\times$  2 dagligt (2,5 mg  $\times$  2 ved estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR)  $\leq$  50 ml/min) eller placebo [7]. Efter to års opfølgning fandt man ingen forskel i risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller iskæmisk apopleksi (saxagliptin 7,3% vs. placebo 7,2%;  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,99$  for superioritet). Fra studiet rapporteredes der dog en uventet, signifikant forhøjet risiko for indlæggelse pga. hjertesvigt i saxagliptingruppen (3,5% vs. 2,8%;  $p = 0,007$ ) [16].

I det samtidigt publicerede EXAMINE-studie blev 5.380 patienter, der nyligt havde haft myokardiein-

TABEL 1

Gennemførte kardiovaskulære sikkerhedsstudier på antidiabetiske lægemidler til patienter med type 2-diabetes.

Reference	Intervention	Kontrol	Inklusionskriterier: alder, patologi, HbA <sub>1c</sub> -koncentration	Patienter, n
SAVOR-TIMI 53 [7]	Saxagliptin DPP-4-inhibitor	Placebo	≥ 40 år + koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom eller perifer arteriesygdom ≥ 55 år for mænd eller ≥ 60 år for kvinder + multiple kardiovaskulære risikofaktorer 6,5-12,0%	16.492
EXAMINE [8]	Alogliptin DPP-4-inhibitor	Placebo	≥ 18 år Akut koronart syndrom inden for 15-90 dage 6,5-11,0 eller 7,0-11,0%	5.380
TECOS [9]	Sitagliptin DPP-4-inhibitor	Placebo	≥ 50 år Koronararteriesygdom, iskæmisk cerebrovaskulær sygdom eller perifer arteriesygdom 6,5-8,0%	14.671
ELIXA [10]	Lixisenatid GLP-1-receptoragonist	Placebo	≥ 30 år Akut koronart syndrom inden for 180 dage 5,5-11,0%	6.068
LEADER [11]	Liraglutid GLP-1-receptoragonist	Placebo	≥ 50 år + koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom perifer arteriesygdom, kronisk nyresvigt eller kronisk hjertesvigt ≥ 60 år + ≥ 1 kardiovaskulær risikofaktor ≥ 7,0%	9.340
SUSTAIN-6 [12]	Semaglutid GLP-1-receptoragonist	Placebo	≥ 50 år + koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom perifer arteriesygdom, kronisk nyresvigt eller kronisk hjertesvigt ≥ 60 år + ≥ 1 kardiovaskulær risikofaktor ≥ 7,0%	3.297
EMPA-REG OUTCOME [13]	Empagliflozin SGLT-2-inhibitor	Placebo	≥ 18 år Koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom eller perifer arteriesygdom 7,0-9,0 eller 7,0-10,0%	7.020
CANVAS [14]	Canagliflozin SGLT-2-inhibitor	Placebo	≥ 30 år + koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom eller perifer arteriesygdom ≥ 50 år + multiple kardiovaskulære risikofaktorer 7,0-10,5%	10.142

DPP = dipeptidylpeptidase; GLP = glukagonlignende peptid; HbA<sub>1c</sub> = glykeret hæmoglobin; SGLT = natrium-glukose-kotransporter.

farkt, randomiseret til enten alogliptin 6,25-25 mg dagligt (afhængigt af eGFR) eller placebo [8]. Forekomsten af det kombinerede endepunkt (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi) var ligeledes ensartet i de to grupper (alogliptin 11,3% vs. placebo 11,8%;  $p < 0,001$  for noninferioritet) ved en medianopfølgningstid på 18 måneder. Risikoen for indlæggelseskrævende hjertesvigt var atter højere hos patienterne i DPP-4-inhibitorgruppen, dog uden opnåelse af statistisk signifikans (3,9% vs. 3,3%;  $p = 0,22$ ) [17].

I det senest publicerede studie vedr. denne stofgruppe, TECOS, randomiserede man 14.671 patienter med kendt kardiovaskulær sygdom til enten sitagliptin 100 mg dagligt (50 mg ved eGFR 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller placebo [9]. Medianopfølgningsperioden var tre år. Det primære endepunkt, som også inkluderede ustabil angina pectoris, understøttede fundene fra SAVOR-TIMI 53 og EXAMINE (sitagliptin 11,4% vs. placebo 11,6%;  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,65$  for superioritet). Dog var der ingen tegn på forhøjet hjertesvigtsrisiko med sitagliptin (3,1% vs. 3,1%;  $p = 0,98$ ) [18].

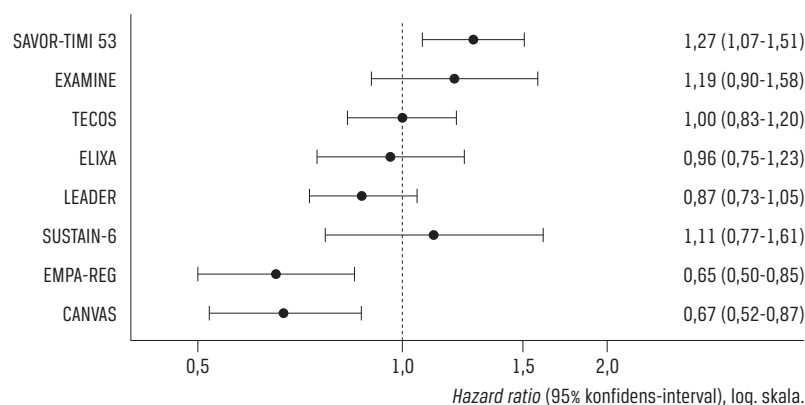
#### Glukagonlignende peptid-1-receptoragonister

GLP-1-receptoragonister administreres parenteralt og aktiverer receptoren for GLP-1 direkte for derved at



FIGUR 2

Risikoen for hjertesvigtsindlæggelse ved intervention vs. placebo i kardiovaskulære sikkerhedsstudier på antidiabetiske lægemidler til patienter med type 2-diabetes.



hæmme glukagonsekretionen og forstærke insulinsekretionen. Ventrikeltømmningen inhiberes, og mæthedfølelsen øges [15].

I det første kardiovaskulære endepunktsstudie med en GLP-1-receptoragonist, ELIXA, blev 6.068 patienter med tidligere akut koronart syndrom randomiseret til lixisenatid 10-20 µg dagligt hhv. placebo [10]. Ved en

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Lægemiddelagenterne forlanger, at der udføres sikkerhedsstudier af alle nye antidiabetiske midler for at sikre, at de ikke øger risikoen for kardiovaskulære hændelser sammenlignet med placebo.
- ▶ Kardiovaskulær sikkerhed opnås, når det nye lægemiddel er noninferiort (øvre grænse for 95% konfidens-intervallet for risikoestimatet < 1,3) sammenlignet med placebo for et kombineret endepunkt, der omfatter kardiovaskulær død, myokardieinfarkt og apopleksi.
- ▶ I samtlige hidtil udførte kardiovaskulære sikkerhedsstudier af nye antidiabetiske midler (dipeptidyl-dipeptidase-4 (DPP-4)-inhibitorer, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonister og natriumglukosekotransporter-2 (SGLT-2)-inhibitorer) er det formelle noninferioritetskrav for godkendelse blevet efterlevet.
- ▶ SGLT-2-inhibitorer og GLP-1-receptoragonister kan potentielt nedsætte den kardiovaskulære risiko hos højrisikopatienter med type 2-diabetes, mens DPP-4-inhibitorer muligvis øger risikoen for hjertesvigt.
- ▶ Det er forhåbningen, at den tiltagende datamængde med tiden vil medføre et paradigmeskifte i form af en mere individualiseret behandling af type 2-diabetes.

medianopfølgningstid på 25 måneder fandtes ingen forskel i risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi eller ustabil angina pectoris (lixisenatid 13,4% vs. placebo 13,2%;  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,81$  for superioritet), ej heller i risikoen for hjertesvigtsindlæggelse (4,0% vs. 4,2%;  $p = 0,75$ ).

I det efterfølgende LEADER-studie undersøgte man den kardiovaskulære sikkerhed af liraglutid 1,8 mg dagligt over for placebo hos i alt 9.340 patienter med enten kendt kardiovaskulær sygdom eller mindst én kardiovaskulær risikofaktor [11]. Risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi var signifikant formindsket i liraglutidarmen ved en medianobservationstid på 3,8 år (13,0% vs. 14,9%;  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,01$  for superioritet). De individuelle endepunkter, kardiovaskulær død hhv. død, var begge signifikant reducerede i liraglutidarmen, mens der ikke var forskel i risikoen for hjertesvigt-sindlæggelse (4,7% vs. 5,3%;  $p = 0,14$ ). Dog observerede man en ikkesignifikant forhøjet risiko for retinopati ved liraglutid.

I SUSTAIN-6 anvendte man stort set de samme inklusionskriterier som i LEADER og randomiserede 3.297 patienter til semaglutid (0,5 eller 1,0 mg dagligt) eller placebo [12]. Patienterne blev fulgt i en medianperiode på 2,1 år, og også her fandtes en signifikant lavere risiko for det kombinerede kardiovaskulære endepunkt i GLP-1-receptoragonistgruppen (6,6% vs. 8,9%;  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,02$  for superioritet). Antallet af apopleksier var signifikant reduceret i semaglutidgruppen, mens der ikke var forskel i kardiovaskulær død, død eller indlæggelse for hjertesvigt (sidstnævnte 3,6% vs. 3,3%;  $p = 0,57$ ). Semaglutid øgede imidlertid risikoen for retinopati (3,0% vs. 1,8%;  $p = 0,02$ ).

*Natrium-glukose-kotransporter-2-inhibitorer*

SGLT-2-inhibitorer hæmmer selektivt SGLT-2, en glukosetransporter i de proksimale nyretubuli, for derved at mindske reabsorptionen af glukose. Dette medfører en stigning i glukoseekskretionen i urinen, en effekt, der afhænger af en velfungerende nyrefunktion [19].

I EMPA-REG OUTCOME-studiet undersøgte man noninferioritet af empagliflozin (10 eller 25 mg dagligt) versus placebo hos 7.020 patienter med etableret kardiovaskulær sygdom [13]. Efter en medianobservationstid på 3,1 år så man et signifikant fald i risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi i gruppen af patienter, der var randomiseret til empagliflozin (10,5% vs. 12,1%;  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,04$  for superioritet). Reduktionen i det kombinerede endepunkt blev især drevet af en signifikant lavere risiko for kardiovaskulær død, mens der var en ikkesignifikant øget risiko for apopleksi ved empagliflozin. Desuden reducerede empagliflozin risikoen for død og for hjertesvigtsindlæggelse (sidstnævnte 2,4% vs. 4,1%;  $p = 0,002$ ) [20].

CANVAS-programmet bestod af to studier, CANVAS og CANVAS-R, udført med i alt 10.142 patienter, som enten havde kendt kardiovaskulær sygdom eller mindst to risikofaktorer herfor, og som blev randomiseret til canagliflozin (100 mg eller 300 mg) eller placebo [14]. Medianopfølgningstiden var 2,4 år. Canagliflozin medførte en signifikant reduktion i risikoen for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi (26,9 vs. 31,5 pr. 1.000 patientår;  $p < 0,001$  for noninferioritet,  $p = 0,02$  for superioritet) uden tegn på øget apopleksirisiko. Raten for hjertesvigtsindlæggelse var ligeledes nedsat (5,5 vs. 8,7 pr. 1.000 patientår), men blev ikke betragtet som signifikant. Der var desuden en forhøjet risiko for underekstremitetsamputation i canagliflozin-gruppen (6,3 vs. 3,4 pr. 1.000 patientår).

## DISKUSSION

I samtlige hidtil udførte kardiovaskulære sikkerhedsstudier med nye antidiabetiske lægemidler er det formelle noninferioritetskrav for godkendelse blevet efterlevet [5, 6]. Resultaterne bør tolkes med et mindre forbehold, da reduktionen i glykeret hæmoglobin i alle tilfældene har været mere udtalt i interventionsgruppen end i placebogruppen. Glykæmisk ligevægt er væsentlig for at separere den kardiovaskulære påvirkning af lægemidlet fra den mulige fordel ved glukosesænkning [21]. Derudover kan observationsperioden synes kort, da forskelle i antal hændelser mellem to behandlingsarme kan opstå efter mange års opfølgning, som f.eks. er set i UKPDS-studiet [22].

SGLT-2-inhibitorerne synes at være særligt lovende, da de er forbundet med et hurtigt indsættende fald i risikoen for det primære kombinerede endepunkt og for kardiovaskulær død, død og hjertesvigt [13, 14, 20].

Disse positive fund understøttes også af metaanalyser [23]. Mekanismen er ikke endeligt afklaret, men omfatter formentlig øget natriurese og blodtryksfald [15, 19]. Den øgede amputationsrisiko kan derfor muligvis forklares ved mindsket perfusion. Derfor anbefales det at overveje seponering af SGLT-2-inhibitor ved udvikling af diabetiske fodkomplikationer [24, 25]. Man bør endvidere huske, at i EMPA-REG OUTCOME og CANVAS blev venstre ventrikelfunktionen eller hjertesvigtssudkommet ikke karakteriserede dybdegående [15].

I GLP-1-receptoragoniststudierne indtraf de kardiovaskulære fordele langsommere, hvilket tyder på andre virkningsmekanismer end blot en akut bedring i den hæmodynamiske profil [11, 12, 15]. Selvom GLP-1-receptorantagonister forbedrer venstre ventrikelfunktion, har det ikke været muligt at bekræfte en positiv effekt på klinisk hjertesvigt [15]. GLP-1-receptoragonister bør dog, som SGLT-2-inhibitorer, overvejes til patienter med type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom [26]. Den potentielt øgede risiko for retinopati skyldes muligvis den hurtige glukosesænkning, men yderligere undersøgelser er nødvendige [15].

I modsætning til ovenstående anbefales forsigtighed ved anvendelse af DPP-4-inhibitorer til patienter med hjertesvigt, og hvis denne komplikation udvikles under

behandling med saxagliptin eller alogliptin, bør man overveje seponering heraf [27]. Fundet af den større hjertesvigtssrisiko i SAVOR-TIMI 53 og til dels EXAMINE var uventet, da disse midler teoretisk bør være kardio-protective set i lyset af deres effekt på GLP-1-niveauet og grundet den mulige risikoreduktion vurderet ud fra tidligere metaanalyser foretaget hos patienter, som ikke havde forhøjet kardiovaskulær risiko [7, 8, 15-17, 28]. Særligt for SAVOR-TIMI 53 taler endepunktets præspecifikation, adjudikation og det meget store antal events dog for høj validitet [7, 16]. Det er på nuværende tidspunkt usikkert, hvorvidt der er tale om en klasseeffekt, idet man i metaanalyser ikke har fundet signifikant heterogenitet mellem studierne [18, 29]. Mulige forklaringer omfatter de mange former for DPP-4 med flere forskellige substrater, varierende affinitet af DPP-4-inhibitorerne (trods deres høje selektivitet) for ikkeinkretinsubstrater, indvirkning på det sympatiske nervesystem og direkte eller indirekte interaktioner med renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. via antagonistiske interaktion med angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer) med blodtryksforhøjelse til følge [18, 28, 29].

## KONKLUSION

Lægemiddelageturernes krav om udførelse af kardio-

**TABEL 2**

Igangværende kardiovaskulære sikkerhedsstudier på antidiabetiske lægemidler til patienter med type 2-diabetes.

Reference	Intervention	Kontrol	Inklusionskriterier: alder, patologi, HbA <sub>1c</sub> -koncentration	Patienter, n
CARMELINA NCT01897532	Linagliptin DPP-4-inhibitor	Placebo	≥ 18 år, ≥ 20 år i Japan Albuminuri + enten makrovaskulær sygdom eller nedsat nyrefunktion 6,5-10,0%	7.003
CAROLINA NCT01243424	Linagliptin DPP-4-inhibitor	Glimepirid Sulfonylurinstof	40-85 år Kardiovaskulær sygdom, endeorganskade, ≥ 70 år eller høj kardiovaskulær risiko 6,5-11,0 eller 7,0-11,0%	6.072
DECLARE-TIMI 58 NCT01730534	Dapagliflozin SGLT-2-inhibitor	Placebo	≥ 40 år Høj kardiovaskulær risiko	17.276
EXSCEL NCT01144338	Exenatid GLP-1-receptoragonist	Placebo	≥ 18 år 6,5-10,0%	14.752
FREEDOM-CVO NCT01455896	Exenatid GLP-1-receptoragonist	Placebo	≥ 40 år Koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom eller perifer arteriesygdom > 6,5%	4.156
HARMONY NCT02465515	Albiglutid GLP-1-receptoragonist	Placebo	≥ 40 år Koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom eller perifer arteriesygdom > 7,0%	9.400
PIONEER 6 NCT02692716	Semaglutid GLP-1-receptoragonist	Placebo	≥ 50 år + kardiovaskulær sygdom eller ≥ 60 år + høj kardiovaskulær risiko	3.176
TOSCA-IT NCT00700856	Pioglitazon Glitazon	Sulfonylurinstof	50-70 år 7,0-9,0%	3.371
VERTIS CV NCT01986881	Ertugliflozin SGLT-2-inhibitor	Placebo	≥ 40 år Koronar, cerebral eller perifer aterosklerose 7,0-10,5%	8.000

DPP = dipeptidylpeptidase; GLP = glukagonlignende peptid; HbA<sub>1c</sub> = glykeret hæmoglobin; SGLT = natrium-glukose-kotransporter.

vaskulære sikkerhedsstudier af antidiabetiske midler har medført en stigning i antallet af randomiserede studier på området. SGLT-2-inhibitorer og GLP-1-receptoragonister kan potentielt nedsætte den kardiovaskulære risiko hos højrisikopatienter med type 2-diabetes, mens DPP-4-inhibitorer muligvis øger risikoen for hjertesvigt. Der er dog fortsat behov for flere komparative studier af de forskellige lægemiddeltyper i stil med det netop gennemførte DEVOTE-studie af insulin degludec versus insulin glargin [30]. En række af problemstillingerne vil kunne afklares af de på området igangværende studier, som er opsummeret i **Tabel 2**. Akkumuleringen af kliniske data vil forhåbentlig medføre et paradigmeskifte i form af en mere individualiseret behandling af type 2-diabetes.

## SUMMARY

Manan Pareek, Martin Bødtker Mortensen, Bo Løfgren, Mette Lundgren Nielsen, Michael Hecht Olsen, & Niels Holmark Andersen:

Novel antidiabetic drugs and cardiovascular complications  
Ugeskr Læger 2017;179:V07170551

This review summarizes the cardiovascular non-inferiority trials of novel antidiabetic drugs performed since 2008, when regulatory agencies started mandating thorough examination of their cardiovascular safety. So far, eight randomized trials on three different drug classes have been completed. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists may reduce cardiovascular risk and possibly mortality, while dipeptidyl dipeptidase-4 inhibitors may increase the risk of heart failure. A brief discussion of potential mechanisms and clinical implications is provided.

**KORRESPONDANCE:** Manan Pareek. E-mail: mananpareek@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 11. oktober 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 5. februar 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147:149-55.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008143.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in an oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
- Guidance for industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. U.S. Food and Drug Administration, 2008. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf> (11. jul 2017).
- European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf) (11. jul 2017).
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoletti A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 12. jun 2017 (epub ahead of print).
- Sattar N, Petrie MC, Zinman B et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2646-56.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.
- McGuire DK, van de Werf F, Armstrong PW et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:126-35.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752-72.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.
- Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:2008-17.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Wu JH, Foote C, Blomster J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-9.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR), 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm> (11. jul 2017).
- European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information, 2017. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2\\_inhibitors\\_\(previously\\_Canagliflozin\)/human\\_referral\\_prac\\_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_(previously_Canagliflozin)/human_referral_prac_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f) (11. jul 2017).
- Ding S, Du YP, Lin N et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on major cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2016;222:957-62.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin, 2016. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm> (11. jul 2017).
- Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014;35:992-1019.
- Li L, Li S, Deng K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.