

Highlights vom ADA 2017

Kardiovaskuläre Risikoreduktion – „Trumpfkarte“ der Diabetestherapie

Auch 2017 waren kardiovaskuläre Sicherheits- und Endpunktstudien wesentliche Highlights des Kongresses der „American Diabetes Association“ (ADA) – im Fokus standen dabei unter anderem DEVOTE, CANVAS, LEADER, REMOVAL und ODYSSEY Diabetes. Denn will man die Prognose von Menschen mit Typ-2-Diabetes positiv beeinflussen, gilt es neben der Kontrolle der Blutzuckerwerte insbesondere, das kardiovaskuläre Risiko der Patienten zu senken.

Kardiovaskuläre Endpunktstudien stehen in der Diabetologie derzeit hoch im Kurs. Die Hersteller neuer Antidiabetika müssen heute nicht nur belegen, dass ihre Medikamente den Blutzucker effektiv senken, inzwischen sind auch Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit gefordert – nicht nur, um die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit der Substanzen zweifelsfrei zu dokumentieren, sondern vor allem auch, um mögliche protektive Eigenschaften nachzuweisen.

Kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec

Ein minimaler Hinweis auf ein potenzielles kardiovaskuläres Risiko in einer Subgruppenanalyse des initialen Entwicklungsprogramms von Insulin degludec war ein



wichtiger Grund, warum die US-amerikanische „Food and Drug Administration“ (FDA) kardiovaskuläre Endpunktdaten für Insulin degludec im Nachgang der zulassungsrelevanten Studien nachgefordert hatte.

Tatsächlich war die Sorge unbegründet, wie schon erste Zwischenergebnisse der DEVOTE¹-Studie im Jahr 2015 zeigten, worauf auch die FDA die Zulassung für Insulin degludec erteilte. Parallel wurde das ultralang wirksame Insulin in Deutschland nach erfolglosen Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband wieder vom Markt genommen, nachdem das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen Insulin degludec keinen Zusatznutzen zuerkannt hatte.

Jetzt wurden die endgültigen Ergebnisse der auf klinische Ereignisse ausgerichteten, randomisierten, doppelblinden Studie präsentiert [1]. 7637 kardiovaskulär vorbelastete Menschen mit Typ-2-Diabetes – rund 85 % hatten entweder bereits eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bzw. eine chronische Nierenfunktionsstörung und waren älter als 50 Jahre – hatten in DEVOTE 2 Jahre lang entweder Insulin degludec 100 E/ml oder Insulin glargin 100 E/ml zusätzlich zu einer Standardtherapie erhalten.

In dieser Patientenklientel bestätigten sich die Vorteile, die sich Experten aufgrund des flachen Wirkprofils und der aufgrund der Halbwertszeit von rund 25 Stunden langen Wirkdauer sowie einer geringen intraindividuellen Variabilität der Insulinwirkung von Insulin degludec versprochen hatten: Die Rate für schwere Hypoglykämien war unter der Therapie mit Insulin degludec um 40 % (relatives Risiko [RR] 0,60; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,48–0,76) geringer als unter Insulin glargin (Abb. 1), nächtliche Hypoglykämien waren sogar um 53 % seltener (RR 0,47; 95 %-KI: 0,31–0,73). Um eine schwere Hypoglykämie zu verhindern, müsste man 40 Patienten mit Insulin degludec statt mit Insulin glargin behandeln, berechneten die DEVOTE-Studienautoren um Steven Marso, Dallas (Texas, USA).

Dabei geht die Behandlung mit Insulin degludec nicht häufiger mit kardiovaskulären Ereignissen einher als die Gabe von Insulin glargin, tendenziell waren bei den Patienten im Insulin-degludec-Arm schwere kardiovaskuläre Ereignisse sogar etwas seltener zu beobachten (8,5 versus 9,3 %; Hazard Ratio [HR] = 0,91; 95 %-KI: 0,78–1,06). Die angestrebte Nichtunterlegenheit von Insulin degludec wurde damit klar erreicht. Absolut vergleichbar waren die HbA_{1c}-Werte nach der 24-monatigen Therapie unter beiden Insulinpräparaten (je 7,5 ± 1,2 %). Die Nüchternblutzuckerspiegel dagegen waren unter Insulin degludec signifikant geringer als unter Insulin glargin (128 ± 56 vs. 136 ± 57 mg/dl; p < 0,001). Offen bleibt die Frage, warum die Reduktion der schweren Hypoglykämien nicht auch zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse geführt hat, da ja gerade dieser vermutete mechanistische Zusammenhang ein Grund ist, die schweren Hypoglykämien als einen wichtigen Endpunkt zu untersuchen.

Ob diese Daten dazu beitragen können, vielleicht doch noch einen Zusatznutzen für das ultralang wirkende Insulin zu bekommen? Mit detailliert und streng nach den AMNOG-Kriterien (AMNOG = Arzneimittelneuordnungsgesetz) analysierten Daten aus DEVOTE und anderen Studien will das Unternehmen Novo Nordisk mittelfristig nochmals auf den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugehen, so Prof. Mads Krogsgaard Thomsen, Executive Vice President und Chief Science Officer von Novo Nordisk am Rande des Kongresses. Das Ergebnis bleibt abzuwarten.

Lang wirksame Basalinsuline mit Vorteilen

Auch in der klinischen Praxis bestätigt sich der Vorteil lang wirksamer Insuline: Aktuellen Registerdaten zufolge ist die Umstellung des Basalinsulins auf Insulin degludec bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes – bei einer gleichbleibenden glykämischen Kontrolle – mit einer deutlich geringeren Hypoglykämierate assoziiert [2]. „Dabei

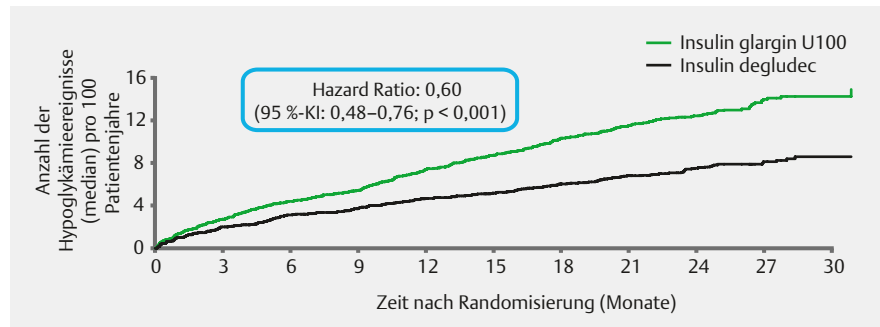
zeichnet sich ein Effekt ab, den ich auch aus meiner klinischen Erfahrung kenne“, kommentierte Prof. Jochen Seufert, Freiburg, die Studienergebnisse. „Im Vergleich zu Insulin glargin U100 benötigen die Patienten in der Regel eine etwas geringere Dosis von Insulin degludec, um den gleichen Effekt zu erzielen, was wahrscheinlich durch die Pharmakodynamik des ultralang wirksamen Insulins bedingt ist.“

Wird bei Typ-2-Diabetikern nach dem Versagen einer basalinsulinunterstützten oralen Therapie das bislang eingesetzte Basalinsulin auf Insulin glargin U300 umgestellt, lässt sich die glykämische Kontrolle der Patienten wieder verbessern, wobei sich parallel die Rate nächtlicher Hypoglykämien reduziert [3]: Rund ein Drittel der Patienten einer präsentierten Analyse erreichten so entweder das HbA_{1c}-Ziel oder die angestrebten Nüchternblutzuckerwerte. „Aus diesen Studien nehme ich mit, dass die Umstellung auf ein neues langwirksames Basalinsulin Patienten mit einer basalunterstützten oralen Therapie, die trotz einer längeren Vorbehandlung die HbA_{1c}-Ziele nicht erreichen, die Chance bietet, zumindest für eine gewisse Zeit weiterhin den angestrebten Zielbereich zu erreichen,“ so Seufert.

Kardiovaskulärer Nutzen – doch ein Klasseneffekt von SGLT-2-Inhibitoren?

Ein kardiovaskulärer und ein renaler Zusatznutzen wurde jetzt im CANVAS-Studienprogramm [4] auch für den SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin gezeigt – ein weiterer Wirkstoff, der hierzulande derzeit nicht mehr zur Verfügung steht. Mit diesem zweiten positiven Datenset bei 10 142 Patienten mit Typ-2-Diabetes nach der EMPA-REG-Outcome³-Studie [5] verdichten sich die Hinweise, dass es sich dabei möglicherweise um Klasseneffekte der SGLT-2-Inhibitoren handeln könnte. Denn die Effekte von Canagliflozin in CANVAS gleichen denen von Empagliflozin in der EMPA-REG-Outcome-Studie (Tab. 1).

Beide Substanzen konnten den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall um relative 14 % signifikant reduzieren. Anders als in der



► **Abb. 1** DEVOTE – Rate schwerer Hypoglykämien [1].

► **Tab. 1** Kardiovaskuläre Ereignisse in EMPA-REG Outcome [5] und CANVAS [4].

Endpunkt	EMPA-REG Outcome Hazard Ratio (95 %-KI)	CANVAS Hazard Ratio (95 %-KI)
3-Punkt-MACE	0,86* (0,74–0,99)	0,86* (0,75–0,97)
kardiovaskuläre Mortalität	0,62* (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)
nichttödlicher Herzinfarkt	0,67* (0,70–1,09)	0,85 (0,69–1,05)
nichttödlicher Schlaganfall	1,24 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,15)
herzinsuffizienzbedingte Krankenhauseinweisung	0,65* (0,50–0,85)	0,67 (0,52–0,87)
Gesamt mortalität	0,68* (0,57–0,82)	0,87 (0,78–1,01)

* statistisch signifikant
MACE = „major adverse cardiovascular events“; schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

EMPA-REG-Outcome-Studie erreichte jedoch in CANVAS die relative Risikoreduktion – mit Ausnahme der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Herzinsuffizienz – keiner der sekundären kardiovaskulären Endpunkte das Signifikanzniveau.

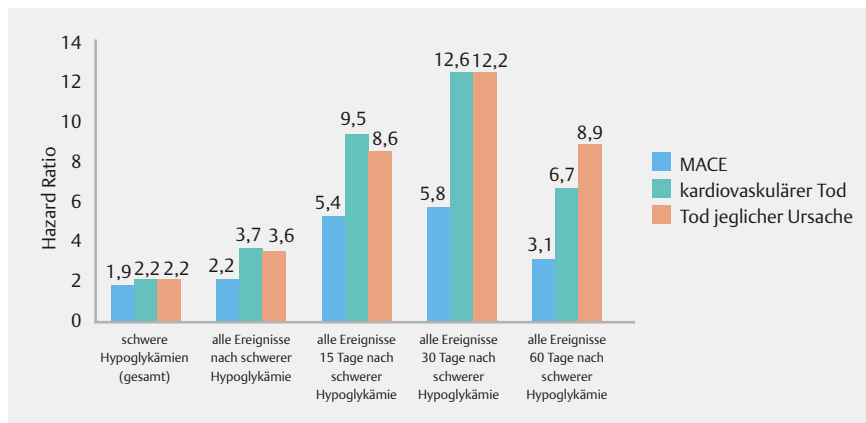
Ein Grund für diesen Unterschied zwischen den beiden Endpunktstudien könnte in der Heterogenität der Studienpopulationen liegen. Während in EMPA-REG-Outcome mit 99 % praktisch alle Patienten bereits zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Erkrankung (Herzinfarkt, koronare Herzkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere vaskuläre Erkrankung) aufwiesen, waren dies in CANVAS nur 65 %. Aber auch substanzspezifische Wirkungen können nicht vollständig ausgeschlossen werden, konstatierte Cliff Bailey, Birmingham (UK), der Diskutant der Studie.

Positiv zu vermerken ist ein protektiver Effekt auf die Nieren: Unter der Therapie mit Canagliflozin kam es zum einen deutlich

seltener zur Progression einer Albuminurie (HR 0,73; 95 %-KI: 0,67–0,79). Aber auch ein zusammengesetzter Endpunkt aus dem Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder dem Tod aufgrund eines Nierenversagens sank signifikant (RR 0,60; 95 %-KI: 0,47–0,77).

Ein Wermutstropfen in CANVAS war jedoch die um den Faktor 2 erhöhte Amputationsrate unter Canagliflozin (HR 1,97; 95 %-KI: 1,41–2,75). Betroffen waren meist einzelne Zehen oder der Mittelfuß. Zwar ist das Risiko mit 6,3 Patienten pro 1000 Patient:Jahre relativ gering, dennoch muss die Amputationsrate in die Nutzen-Risiko-Bilanz einbezogen werden. Allerdings werden unter Canagliflozin weit mehr kardiovasku-

- 1 DEgludec cardioVascular Outcomes Trial
- 2 CANagliflozin cardioVascular Assessment Study
- 3 Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial



► **Abb. 2** LEADER – Bis zu 60 Tage nach einer schweren Hypoglykämie ist das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöht [9].
MACE = „major adverse cardiovascular event“; schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

läre Ereignisse verhindert als Amputationen verursacht, so der Studienleiter Prof. Bruce Neal, Sydney (Australien).

Werden 1000 Patienten 5 Jahre lang mit Canagliflozin behandelt, müssen sich 15 einer Amputation unterziehen, aber bei 23 Patienten kann ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis vermieden werden, 16 Patienten weniger müssen aufgrund einer Herzinsuffizienz in die Klinik eingewiesen werden, und bei 17 Patienten kann eine renale Komplikation vermieden werden, berechnete Prof. David R. Matthews, Oxford (UK). Ein relativ hohes Amputationsrisiko hatten Patienten mit einer bereits stattgehabten Amputation oder Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, bemerkte Seufert, weswegen der Einsatz von Canagliflozin in dieser Patientengruppe nur nach klarer Prüfung des Risikos erwogen werden sollte.

Können auch herzgesunde Diabetiker profitieren?

Möglicherweise können nicht nur Typ-2-Diabetespatienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko von einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren profitieren, darauf verweist eine neue retrospektive Beobachtungsstudie [6]. In der CVD-REAL⁴-Studie wurden mehr als 300 000 Patienten aus Deutschland und 5 weiteren europäischen Ländern in 2 Studienarme randomisiert. Verglichen wurden Patienten mit einem oralen antidiabetischen Therapieregime, das entweder Canagliflozin, Dapagliflozin

oder Empagliflozin enthielt, mit solchen, deren Blutzucker ohne SGLT-2-Inhibitoren eingestellt wurde. 3 % der Studienteilnehmer waren herzinsuffizient, 13 % hatten eine koronare Herzerkrankung und 27 % eine periphere Gefäßerkrankung.

Naturgemäß waren bei den Patienten, die bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, deutlich mehr Ereignisse zu verzeichnen als bei Herzgesunden. Von der SGLT-2-Hemmer-Therapie profitierten jedoch alle Patienten – unabhängig davon, ob eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bestanden hatte oder nicht.

So reduzierte sich das Mortalitätsrisiko unter einer Behandlung mit einem SGLT-2-Hemmer um 53 % (HR 0,47; 95 %-KI: 0,36–0,61), wenn die Patienten bereits herzkrank waren, und um 46 % (HR 0,54; 95 %-KI: 0,44–0,66) bei zunächst herzgesunden Patienten. Auch das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, sank signifikant um 31 bzw. 55 %. Länderspezifische Unterschiede waren – trotz der unterschiedlichen Präferenz der Ärzte für eine der 3 Substanzen – nicht festzustellen, was Prof. Matthew Cavender, Chapel Hill (North Carolina, USA) als weiteren Hinweis dafür wertete, dass der kardiovaskuläre Nutzen der SGLT-2-Inhibitoren ein Klasseneffekt sein könnte.

GLP-1-RA: Mechanismen der kardiovaskulären Protektion

Einen kardiovaskulären Nutzen konnte auch für Liraglutid vor nicht allzu langer

Zeit in der LEADER⁵-Studie dokumentiert werden. Im Vergleich zu Placebo sank die Gesamtsterblichkeit unter Liraglutid um 15 % (HR 0,85; 95 %-KI: 0,74–0,97) und die kardiovaskuläre Mortalität um 22 % (HR 0,78; 95 %-KI: 0,66–0,93) [7]. Wie die günstigen kardiovaskulären Effekte jedoch erklärt werden können, darauf lieferte die primäre Analyse der LEADER-Daten keine Antwort.

Aktuelle Subgruppenanalysen sollten jetzt das Bild schärfen. Demnach ist die kardiovaskuläre Risikoreduktion unabhängig von der kardiovaskulären bzw. antidiabetischen „Hintergrund“-Medikation oder auch vom HbA_{1c}-Wert [8]. Doch was ist mit den Hypoglykämien? Sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne stattgehabte schwere Hypoglykämien profitieren der aktuellen Analyse zufolge von einer Liraglutidtherapie [9].

Dennoch spielen Hypoglykämien eine wichtige Rolle: Denn Patienten, die ein schweres hypoglykämisches Ereignis erlitten hatten, hatten ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (erstes Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses, kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität) [9] – und zwar bis zu 60 Tage nach einer schweren Hypoglykämie (Abb. 2)!

Doch auch wenn Patienten mit schweren Hypoglykämien aus der Analyse ausgeschlossen wurden, blieb der in LEADER gezeigte kardiovaskuläre Effekt von Liraglutid auf das erste Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall unverändert. „Damit deutet diese Subgruppenanalyse darauf hin, dass die positiven kardiovaskulären Effekte nicht durch die Unterschiede bezüglich hypoglykämischer Ereignisse erklärt werden können – auch wenn die niedrige Inzidenz schwerer Hypoglykämien unter Liraglutid in LEADER dies vermuten lassen könnten“, stellte Prof. Steven P. Marso, Kansas City (Missouri, USA), fest.

Metformin bei Typ-1-Diabetes

Zwar ist die Datenlage „dünn“, dennoch wird Metformin aufgrund der Ergebnisse der UKPD⁶-Studie eine gewisse kardiovaskuläre Schutzwirkung zugesprochen. Noch

BLUTFETTE:

WICHTIGER PARAMETER ZUR KARDIOVASKULÄREN RISIKOREDUKTION

Um das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes zu senken, ist insbesondere eine gute Einstellung der Fettstoffwechselwerte wichtig – unter Umständen reicht aber eine Statintherapie nicht aus, um die bei Diabetespatienten weit verbreitete gemischte Dyslipidämie zu kontrollieren. Bei solchen kardiovaskulären Hochrisikopatienten kann daher eine Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor (PCSK9 = „proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“) wie Alirocumab oder Evolocumab durchaus indiziert sein. Mit aktuellen Daten aus dem ODYSSEY-Studienprogramm liegen jetzt zusätzliche Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Sowohl in der ODYSSEY-DM-Dyslipidämie-Studie [11] als auch in der ODYSSEY-DM-Insulin-Studie [12] konnte Alirocumab die LDL-Cholesterinwerte auf dem Boden einer maximal tolerierten Statintherapie signifikant senken – und zwar um 43,3 bzw. um 48,2%. In den Vergleichsarmen dagegen stieg der Wert unter der Standardtherapie im Studienverlauf leicht an (0,3 bzw. 0,8%). Unter der Alirocumabtherapie erreichten 64 bzw. etwa 80% der Patienten die angestrebten LDL-Cholesterinzielwerte unter 70 mg/dl. Die HbA_{1c}-Spiegel blieben dabei ebenso unverändert wie die Nüchternplasmaglukose, bezüglich des Sicherheitsprofils ergaben sich keine neuen Aspekte.

Damit entsprechen die vorgestellten Studiendaten im Großen und Ganzen den Erwartungen. Aussagen zu klinischen (kardiovaskulären) Endpunkten sind jedoch nicht möglich. Mit nur 413 bzw. 411 Typ-2-Diabetespatienten und einem Studienzeitraum von 24 Wochen sind die beiden Studien hierfür nicht groß und nicht lang genug. In der ODYSSEY-DM-Insulin-Studie waren zusätzlich auch Patienten mit Typ-1-Diabetes eingeschlossen worden, die jedoch bei der Analyse der aktuellen Daten nicht berücksichtigt wurden.

weniger Daten gibt es für Menschen mit Typ-1-Diabetes. Trotzdem wird Metformin beispielsweise in den ADA-Leitlinien auch bei übergewichtigen Typ-1-Diabetikern empfohlen. Geeignet für diesen Therapieansatz scheinen vor allem ältere, adipöse Patienten mit Typ-1-Diabetes, die erhöhte Blutdruckwerte und einen gestörten Fettstoffwechsel aufweisen – also Komponenten, die zusammen mit einer Insulinresistenz als metabolisches Syndrom die charakteristische Risikokonstellation eines Typ-2-Diabetes bilden.

Mit der multizentrischen, multinationalen REMOVAL⁷-Studie [10] gibt es jetzt erstmals prospektive randomisierte Daten für eine größere Gruppe dieses Patientenkollektivs (n = 428): Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt, ihr Diabetes war seit 33 Jahren bekannt, mit einem Body-Mass-Index von rund 28 kg/m² waren sie deutlich übergewichtig, und sie vereinten mindestens 3 von 10 etablierten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Darüber hinaus lag ihr Blutzucker mit einem HbA_{1c}-

Wert von mehr als 8,0% außerhalb des therapeutischen Bereichs. Zusätzlich zu ihrer Insulintherapie erhielten die Studienteilnehmer randomisiert entweder 2-mal täglich 500 mg Metformin oder Placebo.

Primärer Endpunkt der Studie war eine Zunahme der Intima-Media-Dicke der Karotis als Maß für die voranschreitende Atherosklerose. Zwar war diese unter der Metformintherapie im Verlauf des Studienzeitraumes von 3 Jahren weniger ausgeprägt als unter Placebo (0,006 versus 0,010 mm), statistisch signifikant war dies jedoch nicht (p = 0,1664). Damit ist das Ziel, das Fortschreiten der Atherosklerose zu stoppen, nicht geglückt.

Mit einer signifikanten, aber klinisch nicht relevanten HbA_{1c}-Reduktion von 0,13 Prozentpunkten und einer geringen Reduktion der Insulindosis um 2 I/E pro Tag, waren entgegen den Erwartungen der Experten nur relativ geringe glykämische Effekte zu verzeichnen. Ähnlich ausgeprägt wie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

war die Wirkung von Metformin auf das Körpergewicht (-1,2 kg) und auf die LDL-Cholesterinspiegel (-5 mg/dl) der Typ-1-Diabetiker.

Generell lasse sich aufgrund der aktuellen Datenlage eine Metformingabe bei Typ-1-Diabetikern zur Stoffwechselkontrolle nicht empfehlen, so das Fazit von Prof. John Petrie, Glasgow (UK). Es müsse auch überlegt werden, ob die Empfehlungen der Fachgesellschaften wie der ADA adaptiert werden müssen. PD Michael Lehrke, Aachen, sieht das Ergebnis nicht ganz so negativ: „Ich habe insgesamt das Gefühl, dass die positiven Wirkungen doch überwiegen – solange eine Insulinresistenz Teil des Problems ist und der Patient mit Typ-1-Diabetes ein ähnliches Profil mitbringt wie ein Mensch mit Typ-2-Diabetes.“

Stephanie Schikora, Heidelberg

Literatur

- [1] Marso SP, et al. N Engl J Med Jun 12; doi: 10.1056/NEJMoa1615692. [Epub ahead of print]
 - [2] Siegmund T et al. ADA 2017; 1014-P
 - [3] Seufert J et al. ADA 2017; 1023-P
 - [4] Neal B et al. N Engl J Med Jun 12; doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 - [5] Zinman B et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117–2128; doi: 10.1056/NEJMoa1504720;
 - [6] Cavender MA et al. ADA 2017; 377-OR
 - [7] Marso SP et al. N Engl J Med 2016; 375: 311–322; doi: 10.1056/NEJMoa1603827
 - [8] Pratley R. Vortrag auf dem Kongress der American Diabetes Association (ADA) am 11.06.2016
 - [9] Zinman B et al. ADA 2017; 359-OR
 - [10] Petrie JR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017 Jun 9; pii: S2213-8587(17)30194-8; doi: 10.1016/S2213-8587(17)30194-8 [Epub ahead of print]
 - [11] Henry RR. Vortrag auf dem Kongress der American Diabetes Association (ADA) am 11.06.2016
 - [12] Vortrag auf dem Kongress der American Diabetes Association (ADA) am 11.06.2016
-
- 4 Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors
 - 5 Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results
 - 6 United Kingdom Prospective Diabetes Study
 - 7 REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions in type 1 diabetes