

Diplomarbeit

**Kardiovaskuläre Endpunktstudien in der
Diabetologie unter Beleuchtung
geschlechterspezifischer Unterschiede - Anlass
zum Paradigmenwechsel in der Diabetestherapie**

eingereicht von

Miriam Auer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.in med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Felix Aberer

und

Univ. Prof. Priv.- Doz. Dr. Harald Sourij, MBA

Graz, am 31.05.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.05.2023

Miriam Auer eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meinem privaten und beruflichen Werdegang so fleißig und liebevoll unterstützt haben.

Meinen beiden Betreuern, Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Felix Aberer und Univ. Prof. Priv.- Doz. Dr. Harald Sourij, MBA, möchte ich meinen ausdrücklichen Dank aussprechen. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können. Alle Anliegen und Fragen wurden stets rasch und sehr genau beantwortet und mir neuer Mut zugesprochen.

Auch bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich bedanken, sie haben mich stets ermutigt und unterstütz.

Ein besonderer Dank geht an die drei wichtigsten Menschen in meinem Leben. An meine beste Freundin Juliane, meinen Freund Thomas und meine Mutter Veronika, ohne euch hätte ich die letzten Jahre nicht überstanden. Ihr habt mir geholfen zu dem Menschen zu werden der ich heute bin.

Ebenfalls möchte ich mich hier bei meinen beiden Hunden Nala und Balu bedanken. Auch wenn es noch so stressig war, sie haben mich immer aus dem Lernstress herausgeholt und mir geholfen auf neue Gedanken zu kommen und in der Natur neue Energie zu tanken.

Vielen Dank euch allen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	iii
Inhaltsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung.....	x
Abstract.....	xii
1 Einleitung.....	1
1.1 Diabetes mellitus Typ 2.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen	1
1.1.3 Risikofaktoren.....	2
1.1.4 Diagnostik und Screening.....	2
1.1.5 Spätkomplikationen	4
1.2 Genderaspekte des T2DM	8
1.2.1 Genderspezifische kardiovaskuläre Gefäßmanifestationen bei DM..	11
1.2.2 Genderspezifische Unterschiede der beeinflussbaren Risikofaktoren	13
1.3 Behandlungsalgorithmus zur Blutzuckersenkung	15
1.4 Kardiovaskuläre Endpunktstudien.....	20
2 Material und Methoden	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Glucagon-like Peptid-1 Analoga.....	25
3.1.1 LEADER-Studie: Liraglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM.....	25
3.1.1.1 Genderaspekte der Leader-Studie	26
3.1.2 SUSTAIN-6-Studie: Semaglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM.....	26
3.1.2.1 Genderaspekte der SUSTAIN-6-Studie	28
3.1.3 PIONEER 6-Studie: orales Semaglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM.....	29
3.1.3.1 Genderaspekte der PIONEER 6-Studie	30
3.1.4 ELIXA-Studie: Lixisenatide bei Patient*innen mit T2DM und akutem Koronarsyndrom	31

3.1.4.1	Genderaspekte der ELIXA-Studie	32
3.1.5	EXSCEL-Studie: Effekte einer einmal wöchentlichen Exenatide Gabe auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM.....	32
3.1.5.1	Genderaspekte der EXSCEL-Studie	33
3.1.6	REWIND-Studie: Dulaglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM	33
3.1.6.1	Genderaspekte der REWIND-Studie.....	34
3.2	Sodium-Glucose Linked Transporter-2-Hemmer	35
3.2.1	3.2.1 CANVAS-Studie: Canagliflozin und kardiovaskuläre und renale Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM.....	35
3.2.1.1	Genderaspekte der CANVAS-Studie	36
3.2.2	DECLARE-TIMI 58-Studie: Dapagliflozin und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM.....	36
3.2.2.1	Genderaspekte der DECLARE-TIMI 58-Studie	37
3.2.3	EMPA-REG OUTCOME-Studie: Empagliflozin, kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei T2DM.....	37
3.2.3.1	Genderaspekte der EMPA-REG OUTCOME-Studie.....	38
3.2.4	VERTIS CV-Studie: Kardiovaskuläre Ereignisse mit Ertugliflozin bei T2DM	40
3.2.4.1	Genderaspekte der VERTIS CV-Studie	41
3.3	Dipeptidylpeptidase 4 - Hemmer	41
3.3.1	TECOS-Outcome-Studie: Effekte von Sitagliptin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei T2DM.....	41
3.3.1.1	Genderaspekte der TECOS-Studie.....	42
3.3.2	SAVOR-TIMI 53-Studie: Saxagliptin und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM	43
3.3.2.1	Genderaspekte der SAVOR-TIMI 53-Studie	44
3.3.3	CARMELINA-Studie: Effekte von Linagliptin vs. Placebo auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit T2DM und einem hohen kardiovaskulären und renalen Risiko	44
3.3.3.1	Genderaspekte der CARMELINA-Studie	45
3.3.4	EXAMINE-Studie: Alogliptin nach akutem Koronarsyndrom bei Patient*innen mit T2DM	45
3.3.4.1	Genderaspekte der EXAMINE-Studie	46
4	Diskussion	52
4.1	Zusammenfassung.....	52
4.2	Geschlechterverteilung	53
4.2	Subgruppen- und Metaanalysen	54

4.3	Problem.....	54
4.4	Fazit.....	57
	Literaturverzeichnis.....	59

Abkürzungsverzeichnis

DM	Diabetes mellitus
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
HbA1c	Hämoglobin A1c
ÖDG	österreichische Diabetes Gesellschaft
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
GLP-1 RA	Glucagon-like Peptid-1 Rezeptor Agonisten
SGLT-2-Hemmer	Sodium-Glucose Linked Transporter 2-Hemmer
DPP-4-Hemmer	Dipeptidylpeptidase 4-Hemmer
HI	Herzinsuffizienz
NINS	Niereninsuffizienz
KHK	koronare Herzkrankheit
ATP	Adenosintriphosphat
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
FPG	Fasting Plasma Glucose
PG	Plasma glucose
BMI	Body Mass Index
MI	Myokard Infarkt

LDL	Low Density Lipoprotein
AGE	Advanced glycation end-product
zAVK	zentrale arterielle Verschlusskrankheit
HWZ	Halbwertszeit
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
ADA	American Diabetes Association
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
NO	Stickstoffmonoxid
FDA	U.S. Food and Drug Administration
TZD	Thiazolidindione
HDL	High-density Lipoprotein
LDL	Low-density Lipoprotein
MACE	Major adverse cardiovascular events
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen
CVOT	cardiovascular outcome trials
HSE	Health Survey for England
PY	Patientenjahre

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Standarddiagnostik des DM und des Prädiabetes modifiziert nach (4).....	3
Abbildung 2: Altersspezifische Ereignisraten nach Geschlecht, T2DM-Status und Art des Ereignisses (36).....	10
Abbildung 3: Trends der kardiovaskulären Risikofaktoren abhängig vom Geschlecht (46).....	15
Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus zur Blutzuckersenkung (50).....	18
Abbildung 5: Kardiovaskuläre Endpunktstudien (70).....	21
Abbildung 6: Geschlechtsunterschiede im 3-Punkt MACE (90).....	47
Abbildung 7: Geschlechtsunterschiede in HF-events (90).....	48
Abbildung 8: Geschlechterverteilung der Glukagon-like Peptid-1 Analoga (75-80).....	55
Abbildung 9: Geschlechterverteilung der Natrium-Glucose Linked Transporter 2-Hemmer (82-85).....	55
Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Dipeptidylpeptidase 4-Hemmer (71-74).....	56
Abbildung 11: Gesamte Geschlechterverteilung (71-80, 82-85).....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnis der MACE-Reduktion bezogen auf das Geschlecht (88).....	28
Tabelle 2: Übersichtstabelle der GLP-1-RA der placebo-kontrollierten CVOTs mit Augenmerk auf die primären Endpunkte und geschlechterspezifische Aspekte (75-81). CV-VE: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, un stabile AP: un stabile Angina pectoris	49
Tabelle 3: Übersichtstabelle der SGLT-2-Hemmer der placebo-kontrollierten CVOTs mit Augenmerk auf die primären Endpunkte und geschlechterspezifische Aspekte (82-85). CV-VE: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, un stabile AP: Angina pectoris	50
Tabelle 4: Übersichtstabelle der DPP-4-Hemmer der placebo-kontrollierten CVOTs mit Augenmerk auf die primären Endpunkte und geschlechterspezifische Aspekte (71-74). CV-VE: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, un stabile AP: Angina pectoris.....	51
Tabelle 5: Wirksamkeit der Präparate auf folgende Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, MI, Hospitalisierung aufgrund einer HI (50).....	53

Zusammenfassung

Hintergrund

Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) stellt eine chronische, hochprävalente Erkrankung dar, welche mit einem deutlich erhöhten Risiko für makro- und mikrovaskuläre Spätkomplikationen assoziiert ist. Da in der frühen Vergangenheit Medikamente zur Behandlung des T2DM zugelassen und vermarktet wurden, die zwar Blutzucker, aber nicht die kardiovaskulären Ereignisraten senken, wurden zur Zulassung neuer Diabetesmedikamente von Gesundheitsbehörden kardiovaskuläre Sicherheitsbeziehungsweise Endpunktstudien (Cardiovascular outcome trials; CVOT) gefordert, um deren Sicherheit und Effizienz im randomisiert kontrollierten Setting zu überprüfen. Bisher (Stand 02/2023) wurden die Ergebnisse von 14 placebo-kontrollierten CVOTs publiziert, bei denen drei Substanzgruppen (SGLT-2-Hemmer, DPP-4-Hemmer und GLP-1-Rezeptor-Agonisten) gegen Placebo getestet wurden. Während DPP-4-Hemmern in CVOTs kein kardiovaskulärer Benefit nachgewiesen werden konnte, zeigten sich eindrucksvolle kardiovaskuläre Vorteile für einige GLP-1-RA (Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide) und SGLT-2-Hemmer (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin), sodass diese Präparate laut aktuellen Guidelines bei entsprechendem Risikoprofil bevorzugt eingesetzt werden sollten. Da es genderspezifische Charakteristika und Unterschiede in der Pathophysiologie des T2DM und dessen gesundheitliche Auswirkungen gibt, ist das Ziel dieser Diplomarbeit, insbesondere mögliche geschlechterspezifische Unterschiede von Ergebnissen der CVOTs zu beleuchten.

Methoden

Die Publikationen der CVOTs wurden auf genderspezifische Baseline-Charakteristika und Subgruppenanalysen überprüft. Des Weiteren wurde mittels PubMed nicht systematisch nach genderspezifischen Folgepublikationen von CVOTs gesucht und etwaig vorliegende Metaanalysen auf genderspezifische Analysen überprüft.

Ergebnisse

Von den insgesamt 14 vorliegenden CVOTs wird in der Vollversion nur bei 6 Studien die Anzahl beider Geschlechter angegeben. Und in 2 Studien wird keine Geschlechterverteilung angegeben, diese muss entweder aus der Tabelle der Subgruppen oder dem Supplemental- Teil entnommen werden. In keiner der Vollpublikationen wird über geschlechterspezifische Outcomes berichtet. Zu 4 Studien gibt es Folgepublikationen zu geschlechterspezifischen Subgruppenanalysen und zu einer Studie wird im Supplemental-Teil näher darauf eingegangen. Zu SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Rezeptor Agonisten wurden Meta-Analysen gefunden, in welchen über genderspezifische kardiovaskuläre Outcomes berichtet wird.

Soweit erhebbar, reicht der Prozentsatz von weiblichen Teilnehmerinnen in den CVOTs von 28,5% bis 46,3% (Mittelwert: 34,7% und Standardabweichung: 4,84%). Über einen signifikanten genderspezifischen Unterschied in der Ereignisrate primärer und sekundärer Endpunkte wurde in keiner der Studien berichtet.

Diskussion

Unsere Literatursuche zeigte einerseits, dass Frauen deutlich seltener als Männer in CVOTs eingeschlossen wurden und andererseits, dass die Angabe über den weiblichen Teilnehmeranteil in vielen Studien keine Erwähnung fand. Die wenigen publizierten geschlechterspezifischen Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignisraten zeigten keinen Unterschied in Bezug auf das Geschlecht, sodass nach Meinung der Autoren eine geschlechtergerechtere Verteilung von Studienteilnehmer*innen und detailliertere Subgruppenanalysen in zukünftigen Studien durchgeführt werden sollten.

Abstract

Background

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic, highly prevalent disease associated with a significantly increased risk of subsequent macrovascular and microvascular complications. In the early past drugs for the treatment of T2DM were developed and marketed, which lowered blood sugar but not cardiovascular event rates. Because of this health authorities demanded cardiovascular outcome trials (CVOTs) to be conducted for each newly marketed substance in order to verify their safety and efficiency in a randomized controlled setting. So far (as of 02/2023) the results of 14 CVOTs were published in which three substance groups (SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists) were tested against placebo. While the results of CVOTs on DPP-4 inhibitors have shown no cardiovascular benefit but safety, impressive cardiovascular benefits could be demonstrated for some GLP-1 receptor agonists (liraglutide, dulaglutide and semaglutide) and SGLT-2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin), so that these drugs should be preferentially prescribed, in patients with an appropriate risk profile, according to current guidelines. Since there are gender-specific characteristics and differences in the pathophysiology of T2DM and its health effects, the aim of this diploma thesis is to shed light on possible gender-specific differences in CVOT results.

Methods

CVOT publications were reviewed for gender-specific baseline characteristics and subgroup analyses. Furthermore, we systematically screened PubMed for gender-specific follow-up publications of CVOTs and we checked any meta-analyses for gender-specific analyses.

Results

In total, 14 CVOTs were published testing a prespecified antidiabetic agent. Of those, only 6 studies indicate the number of both sexes. In two studies, no details on gender distribution were given, this must be taken from the supplemental part. Gender-specific outcomes are not reported in any of the full publications. For 4 studies there are follow-up publications on gender-specific subgroup analyses and in 1 study they are discussed in more detail in the supplementary part. Meta-

analyses of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists have been found in which gender-specific cardiovascular outcomes are reported. As far as ascertainable, the percentage of female participants in the CVOTs ranges from 28.5% to 46.3% (Average: 34,7% and Standard deviation: 4,84%). A significant gender difference in the event rate of primary and secondary endpoints was not reported in any of the studies.

Conclusion

On the one hand, our literature search showed that women were included in CVOTs significantly less frequently than men and on the other hand, the information on the proportion of female participants was not mentioned in many of the studies. The few published gender-specific results on cardiovascular event rates showed no difference in terms of gender, although in the opinion of the authors a more gender-equitable distribution of study participants and more detailed subgroup analyses would make sense in the future.

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Typ 2

1.1.1 Definition

Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) stellt eine chronische Stoffwechselerkrankung dar, die durch eine Blutzuckererhöhung charakterisiert ist (1). In den letzten Jahrzehnten (1980-2014) hat sich die Zahl an Patient*innen mit T2DM weltweit vervierfacht und ist mittlerweile die neunt-häufigste Todesursache weltweit. Im Jahr 2015 waren weltweit 415 Millionen Erwachsene im Alter von 20-79 Jahren betroffen, von denen beinahe die Hälfte in China, Indien und den USA leben. Außerdem steigt die Prävalenz von T2DM bei Kindern und Jugendlichen stark an. In den USA ist die Zahl der erkrankten Kinder innerhalb von acht Jahren (2001-2009) um 30,5% gestiegen (2, 3).

Die Entstehung eines T2DM ist oft schleichend und die Erstdiagnose beruht in vielen Fällen auf einem Zufallsbefund. Aufgrund der Tatsache, dass die Diagnose oft sehr spät gestellt wird und auch weil bereits die Vorstufe eines T2DM, ein sogenannter Prädiabetes, ein Risiko für diabetische Spätkomplikationen darstellt, besteht ein erhebliches wissenschaftliches und gesundheitspolitisches Interesse daran, Früherkennungsstrategien zu entwickeln, um eine möglichst schnelle Etablierung einer suffizienten Blutzuckerkontrolle zu bewirken (4).

1.1.2 Pathophysiologische Grundlagen

Die Entstehung eines T2DM lässt sich einerseits auf eine verminderte Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas und andererseits auf eine gestörte Insulinsensitivität des Zielgewebes zurückführen. Chronische Störungen der Glukosehomöostase führen meist Jahre nach der Entstehung zur persistierenden Erhöhung der Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) (1, 5).

Die Dysfunktion der pankreatischen β -Zellen ist auf verschiedene Umweltfaktoren und deren Interaktion mit molekularen Signalwegen zurückzuführen. Bei adipösen Patient*innen werden häufig Hyperglykämien und Hyperlipidämien, welche wiederum eine Insulinresistenz und chronische Entzündungen begünstigen, dokumentiert. Die β -Zellen sind dadurch verschiedenen toxischen Belastungen, insbesondere Entzündungen, sowie metabolischem und oxidativem Stress, ausgesetzt. Diese Faktoren haben das Potenzial die β -Zellen des Pankreas zu zerstören und in späteren Stadien der Erkrankung einen Insulinmangel hervorzurufen (1, 6).

1.1.3 Risikofaktoren

Mit der Entstehung von T2DM konnten verschiedene Risikofaktoren in Verbindung gebracht werden:

- Lebensalter
- genetische Prädisposition/positive Familienanamnese
- ethnische Herkunft
- Mangel an körperlicher Aktivität
- Übergewicht durch hyperkalorische Überernährung
- Sexualhormonstörungen (7)

Durch Lebensstilveränderungen, wie zum Beispiel eine Gewichtsreduktion durch regelmäßigen Sport und gesunde Ernährung sowie Nikotin- und Alkoholkarenz, könnten viele T2DM-Fälle vermieden oder reversibel gemacht werden (2, 8, 9).

1.1.4 Diagnostik und Screening

Die Diagnose des T2DM wird durch die Bestimmung der Nüchtern glukose, dem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) und dem Hämoglobin A1c (HbA1c) gestellt.

Kriterien, die zur Diagnosestellung herangezogen werden, sind in Abbildung 1 abzulesen (4).

	Diabetes mellitus	Prädiabetes
Nicht-Nüchtern glukose	≥ 200 mg/dl* ODER ≥ 200 mg/dl mit klassischen Symptomen	–
Nüchtern glukose	≥ 126 mg/dl*	Zwischen 100 und 125 mg/dl
2-h-Glukose nach 75g OGTT	≥ 200 mg/dl*	zwischen 140 und 199 mg/dl
HbA1c	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) *	zwischen 5,7% (39 mmol/mol) und 6,4% (26 mmol/mol)

Abbildung 1: Standarddiagnostik des DM und des Prädiabetes modifiziert nach (4).

*es müssen 2 unterschiedliche Tests positiv sein um die Diagnose DM festzulegen, eine Testwiederholung ist nicht notwendig.

Alter und Geschlecht spielen bei der Diagnostik keine Rolle. Wenn ein klinischer Verdacht besteht, aber keine eindeutigen Ergebnisse durch das Messen der Nüchtern glukose erlangt werden können, wird ein OGTT zur Diagnosesicherung durchgeführt. Gemäß den ÖDG-Leitlinien (österreichische Diabetes Gesellschaft) 2019 können auch erhöhte HbA1c-Werte zur Diagnosesicherung des DM herangezogen werden. Wie in Abbildung 1 zu entnehmen, ist ab einem Grenzwert von $\geq 6,5\%$ die Diagnose DM zu stellen. Bei Werten zwischen 5,7% und 6,4% ist das Diabetesrisiko bereits erhöht und es sollte weiters mittels Nüchtern glukose bzw. OGTT abgeklärt werden. Diese Grenzwerte können aufgrund fehlender Evidenz nur bedingt für Kinder und Jugendliche herangezogen werden (7).

Ein Screening auf T2DM sollte bei Personen mit erhöhtem Risiko (siehe Punkt 1.1.3) durchgeführt werden. Von führenden nationalen Diabetesgesellschaften wie der American Diabetes Association (ADA) oder der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) werden Diabetes-Screening-Tests im Vorfeld der Labordiagnostik empfohlen. Dadurch ist eine bessere Risikobewertung durch die

Patient*innen selbst möglich (z.B. FINDRISK oder ADA-Type 2 Diabetes Risk Test). Eine Testwiederholung bei Vorliegen von Risikofaktoren sollten in einem Intervall von maximal drei Jahren durchgeführt werden, bei Vorliegen eines Prädiabetes sogar jährlich. Bei Frauen, die während der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes entwickelt haben sollte alle 3 Jahre ein Screening erfolgen. Bei allen Personen ist ein regelmäßiges Screening ab dem 45 Lebensjahr empfohlen (7).

1.1.5 Spätkomplikationen

Diabetische Spätkomplikationen werden in mikro- und makrovaskuläre-, sowie neuropathische Komplikationen eingeteilt. Zu den makrovaskulären Komplikationen zählen insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere und zentrale arterielle Verschlusskrankheit (pAVK bzw. zAVK) und der ischämische Hirninfarkt. Mikrovaskuläre Komplikationen umfassen die diabetische Nephropathie und Retinopathie. Makrovaskuläre Spätkomplikationen entwickeln sich im Durchschnitt 14,6 Jahre früher als bei Personen ohne T2DM. Auch die Qualität der Blutzuckerkontrolle korreliert mit dem Risiko der Entwicklung diabetischer Spätschäden (2, 10).

Die durch eine chronische Blutzuckererhöhung und andere Faktoren entstehende Atherosklerose ist im weiteren Verlauf hauptverantwortlich für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen wie z.B. einem Myokardinfarkt (MI) (11). Bereits im Anfangsstadium der Erkrankung und auch schon im prädiabetischen Status können in der Regel Atherosklerose und Verdickungen der Intima Media der Carotiden festgestellt werden (12, 13). Durch den zunehmenden oxidativen Stress und die vermehrte Produktion von Endothelin-1 wird die Vasokonstriktion und die Plättchenaggregation weiter begünstigt (13, 14).

Insulinresistenz kann ebenfalls zur Entwicklung von Atherosklerose führen, welche durch eine Aneinanderreihung verschiedener Pathomechanismen zustande kommt. Zunächst kommt es zu einer Anhäufung von Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin in der subendothelialen Matrix. Diese kleinen LDL-Partikel gelangen schnell in die Arterienwände und führen dort zu einem Anstieg von

prokoagulatorischen Faktoren. Weiters werden verschiedene proinflammatorische Proteine ausgeschüttet, die zu einer Entzündung, Zunahme der Insulinresistenz und zu einer Beeinträchtigung der Endothel-abhängigen Gefäßvasodilatation führen (15, 16).

Es kommt zur Verstärkung der Adhäsion von Monozyten an das Endothel, weiters wird die Funktion des Endothels durch Verminderung der NO-Produktion, die wiederum durch den Anstieg von Glucose und Advanced glycation end-product (AGE) entsteht, gestört (16, 17). Die hohe Glukosekonzentration führt auch zur Migration von glatten Muskelzellen in die Intima, wo sie einen fibrösen Plaque bilden (16).

Mikrovaskuläre Komplikationen

- Retinopathie

Diabetes mellitus (DM) kann verschiedene ophthalmologische Erkrankungen hervorrufen: diabetische Retinopathie, Makulopathie, Optikusneuropathie, Katarakt und Lähmungserscheinungen der Augenmuskulatur (7). Im Durchschnitt ist das Risiko hyperglykämischer Patient*innen eine Retinopathie zu entwickeln um das 11-fache höher im Vergleich zu Menschen ohne DM (18, 19). Symptome einer Retinopathie können bereits 7 Jahre vor der Diagnose T2DM auftreten, hier spielen Risikofaktoren wie der Schweregrad der Hyperglykämie, Dauer der Glukosestoffwechselstörung, arterielle Hypertonie, Rauchen und Dyslipidämie eine Rolle (19, 20). In einer Analyse der „National Health and Nutrition Survey“ wurde festgestellt, dass 28,5% der untersuchten Patient*innen mit DM an einer Retinopathie leiden. 4,4% von allen Untersuchten drohte ein Sehverlust (19, 21).

In den Vereinigten Staaten ist die diabetische Retinopathie die Hauptursache für Erblindung. In den Jahren 1990-2000 waren 12% der neuen Erblindungen pro Jahr auf eine diabetische Retinopathie zurückzuführen. Durch moderne Behandlungsmöglichkeiten und Früherkennungsprogramme sind die Zahlen gesunken (19, 22).

- Nephropathie

Bei der diabetischen Nephropathie kommt es zu einer glomerulären Hyperfiltration, die mit einer Erweiterung der extrazellulären Matrix und der Entstehung von

tubulärer und glomerulärer Sklerose einhergeht. Weiters kommt es zu einer Verdickung von Membranen und zu Entstehung von Mikroaneurysmen. Zum Zeitpunkt der T2DM-Diagnose haben bereits 7% der Patient*innen eine Nephropathie, welche sich primär als Albuminurie äußert. 10 Jahre nach der Diagnose leiden bereits 25% der Patient*innen an einer Nephropathie. Die Diagnose einer diabetischen Nephropathie wird mithilfe einer Proteinbestimmung im Harn gestellt (19, 23). Man unterscheidet die Mikroalbuminurie: 30-300mg Albumin/g Kreatinin von der Makroalbuminurie: 300-3000mg Albumin/g Kreatinin (24). In Österreich schwankt die Prävalenz der Nephropathie bei T2DM zwischen 7-9%, 25% davon leiden auch an einer Niereninsuffizienz im Stadium G3 oder höher (7).

- Neuropathische Komplikationen

Die Neuropathie ist gekennzeichnet durch Schmerzen und autonome Symptome, im Bereich des betroffenen Nervs, der Verlauf ist fluktuierend. Es kommt zu einer Verdickung der Axone und Verlust von Neuronen. Die Klinik kann sehr unterschiedlich ausfallen (19, 25). Die häufigste Form ist die chronisch-symmetrische-sensomotorische Polyneuropathie, sie ist abhängig von der Dauer und Schwere der Hyperglykämie (19). Zu den neuropathischen Komplikationen zählt die periphere Polyneuropathie, die den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten eines diabetischen Fußsyndroms darstellt (26). Ebenso ist die erektile Dysfunktion und die diabetische Gastropathie eine Folge einer Neuropathie (27).

Makrovaskuläre Komplikationen

- Koronare Herzkrankheit

Seit über 40 Jahren ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen DM und makrovaskulären Erkrankungen besteht, wonach Personen mit DM ein erhöhtes Risiko haben einen MI zu erleiden oder zu sterben. Neben Rauchen ist DM der größte Risikofaktor eines MI, aber auch die Auswirkungen eines MI bei Patient*innen mit T2DM sind deutlich schwerer. Durch die Anwendung effektiver Strategien, im Rahmen der Medikation und Revaskularisation, konnten die Zahlen der kardiovaskulären Ereignisse von T2DM Patient*innen gesenkt werden (19, 28).

Dennoch stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Ursache für Mortalität und Morbidität der Patient*innen mit T2DM dar. Der Zusammenhang zwischen DM und KHK ist wechselseitig. Daten aus Österreich haben gezeigt, dass bei 1040 Patient*innen, die sich einer Koronarangiographie unterzogen haben, 60% abnorme Glukosestoffwechsel hatten. Umgekehrt zeigt dies auch die hohe Inzidenz der KHK bei Patient*innen mit einer gestörten Glukosetoleranz. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz (HI) bei Patient*innen mit T2DM steigt als Folge der KHK, was wiederum die Prognose der Patient*innen verschlechtert (7).

- Schlaganfall

Das Risiko eines Schlaganfalls in Zusammenhang mit T2DM ist aufgrund der verschiedenen Arten schwierig einzuschätzen. Bei T1DM treten sowohl der ischämische als auch der hämorrhagische Schlaganfall gehäuft auf. Bei T2DM ist das Risiko des ischämischen Schlaganfalls erhöht, das des hämorrhagischen jedoch nicht (19, 29). Auch die Dauer des T2DM hat Einfluss auf das Auftreten eines Schlaganfalls. Das Rehabilitationspotential eines Schlaganfalls wird durch das Vorhandensein eines T2DM verschlechtert (19, 30).

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Das Vorliegen eines T2DM scheint einen noch größeren Einfluss auf die Entwicklung einer pAVK zu haben als auf die Entstehung einer KHK oder eines Schlaganfalls. Das pAVK-Risiko ist bei Patient*innen mit DM um das zwei bis vierfache erhöht. 26,3% der Patient*innen mit DM entwickeln eine pAVK, bei Personen ohne DM nur 15,3%. Häufig sind die unteren Extremitäten betroffen, was zu Schmerzen und Belastungssymptomen der Beine führt. Das Risiko einer gefäßbedingten Amputation ist bei mehrfach Erkrankten um das vierfache erhöht (19, 31).

Der diabetische Fuß zählt ebenfalls zu den Spätkomplikationen und führt gehäuft zur Amputation der betroffenen Gliedmaße. Risikofaktoren, die die Entstehung eines diabetischen Fußes erhöhen sind Dauer des T2DM, Auftreten von Ulcera, männliches Geschlecht und das Vorhandensein einer pAVK (11).

Weiters ist das Risiko von Störungen des muskuloskelettalen Systems, des hepatischen Systems und des Verdauungstraktes erhöht (2). Auch psychische Störungen wie Depression, Angst- und Essstörungen konnten, vor allem in Bezug auf das weibliche Geschlecht, in Verbindung gebracht werden (14, 32). Ebenso sexuelle Funktionsstörungen und Reproduktionsprobleme (14, 33).

Auch ökonomischen Folgen für die Patient*innen müssen bedacht werden. Patient*innen mit T2DM benötigen häufiger die Inanspruchnahme von ärztlichen Konsultationen und das Vorliegen eines T2DM verlängert in der Gesamtpopulation die Dauer von Krankenhausaufenthalten (11).

1.2 Genderaspekte des T2DM

Das Geschlecht hat in mehreren Aspekten einen Einfluss auf die Entstehung von T2DM und die Entwicklung von Spätkomplikationen. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern und dessen Einfluss auf T2DM kann in ihrer Biologie gefunden werden. Auch die Unterschiede in Bezug auf Kultur, Lebensstil, sozialem Status und der Umwelt nehmen Einfluss auf Risikofaktoren, die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung (14, 34). Neben diesen Aspekten haben auch psychosoziale Faktoren, besonders beim weiblichen Geschlecht, Auswirkungen auf die Erkrankung. Das Gleichgewicht der Hormone (Östrogene und Androgene) beeinflusst den Energiestoffwechsel und die sexuelle Funktion. Darüber hinaus sind auch der Lipidstoffwechsel und die Modulation von Glukose von den Hormonen abhängig. Hohe Testosteronspiegel bei Frauen und niedrige Spiegel bei Männern gehen mit einer höheren Inzidenz eines T2DM einher (14, 35).

In Österreich waren im Jahr 2017 ca. 8,4% der Frauen und 9,1% der Männer an DM erkrankt. Bei Frauen ist DM der größte Risikofaktor für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. 45,4% der Frauen mit DM sterben an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, Männer mit DM hingegen nur zu 36,8%. Der Tod von Männern mit DM scheint häufiger krebbedingt zu sein, der der Frauen häufiger vaskulär. Dies sieht man auch in der Population, die nicht an DM erkrankt ist (4).

Bei beiden Geschlechtern können Lebensstilveränderungen wie zum Beispiel körperliche Aktivität, gesunde Ernährung oder Nikotinkarenz zu einer Risikoreduktion führen. Nach 3 Jahren konnte das Risiko, nach Veränderungen des Lebensstils, an DM zu erkranken für beide Geschlechter um 40% gesunken werden. Nach über 20 Jahren kann eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bei Patient*innen mit DM um 70% erreicht werden. Für Frauen, die während der Schwangerschaft Gestationsdiabetes entwickelt haben, ist die Wahrscheinlichkeit eine Insulinresistenz, Übergewicht und eine Glukosetoleranzstörung zu entwickeln doppelt so hoch (4).

In einer bevölkerungsbasierten Studie (36) aus dem Jahr 2011 aus Italien wurden geschlechterspezifische Auswirkungen eines T2DM analysiert. Daten wurden von 2012-2014 erhoben, wobei die Proband*innen zwischen 30 und 84 Jahre alt waren. Innerhalb der beobachteten 3 Jahre war die Anzahl an Todesfällen durch einen MI größer als die der anderen untersuchten Ereignisse, Schlaganfall oder HI. Eine unterschiedliche geschlechtsbezogene Inzidenz konnte hier allerdings nicht nachgewiesen werden. 9,6% der Männer und 9,1% der Frauen mit T2DM starben an einem MI. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ist für Männer und Frauen mit T2DM äquivalent um das ca. 1,8-fache erhöht. Die Entwicklung einer HI ist für beide Geschlechter mit T2DM mit ca. 2,6-fach erhöhtem Risiko ähnlich. Das Risiko eines MI ist bei Frauen mit T2DM etwa um das 2,6-fache erhöht, das der Männer mit T2DM nur um das 1,8-fache.

Es gibt also einen signifikanten Unterschied für das Auftreten eines MI mit T2DM in Bezug auf das Geschlecht, allerdings nicht für das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer HI. Weiters konnte man erkennen, dass Frauen mit T2DM im Durchschnitt 20-30 Jahre früher ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden als Frauen ohne T2DM, bei Männern sind es 15-20 Jahre früher. Allgemein ist das Risiko einen Schlaganfall, HI oder einen MI zu erleiden für Personen mit T2DM doppelt so hoch (36).

Aus Abbildung 2 ist der Vergleich zwischen Männern und Frauen, sowie deren Alter und DM-Erkrankung in Bezug auf ein Ereignis zu entnehmen. In diesem Fall wurden Schlaganfall, MI und HI zur Übersicht dargestellt.

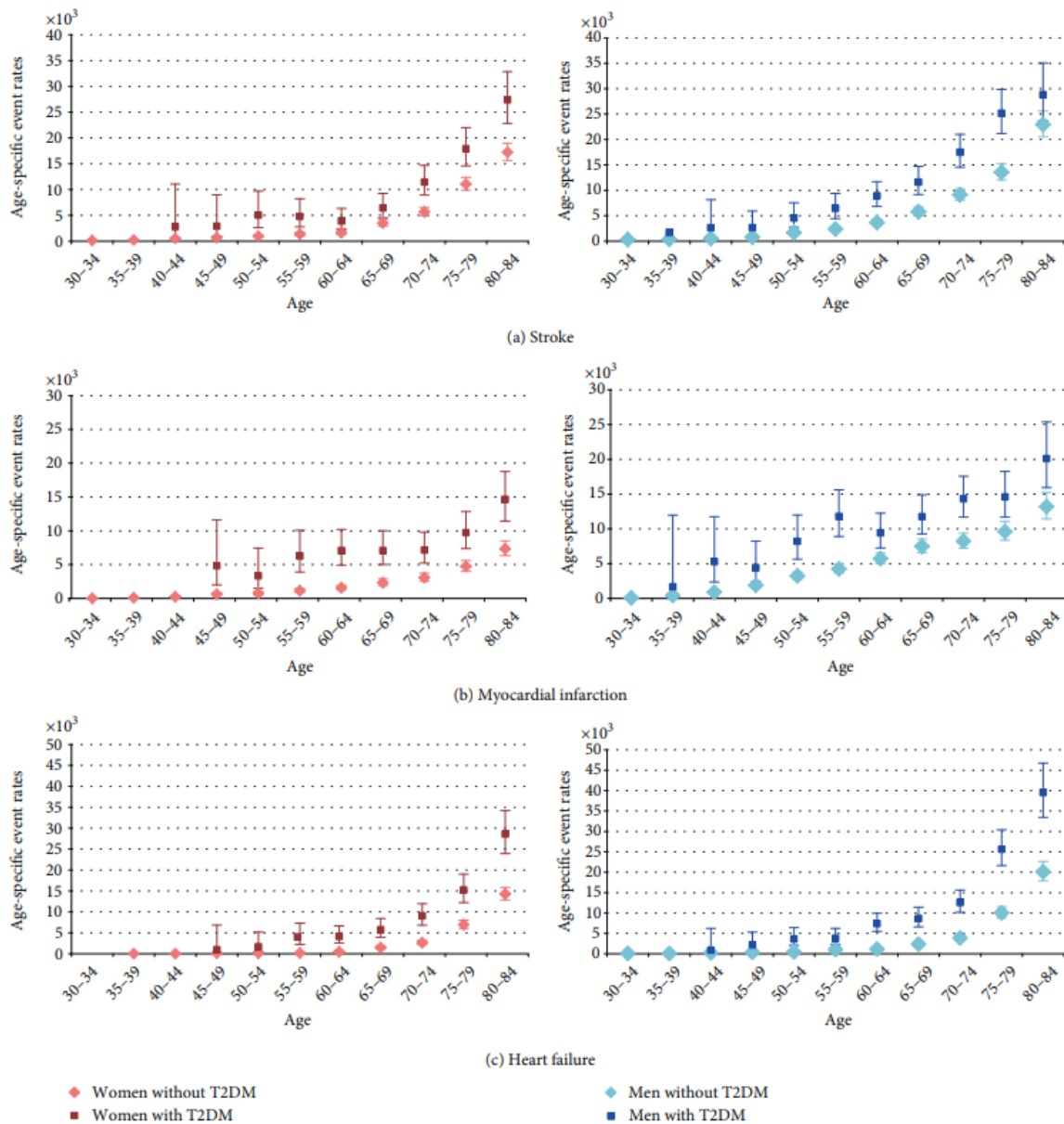


Abbildung 2: Altersspezifische Ereignisraten nach Geschlecht, T2DM-Status und Art des Ereignisses (36)

1.2.1 Genderspezifische kardiovaskuläre Gefäßmanifestationen bei DM

Vergleicht man beide Geschlechter, erkennt man, dass Frauen ohne DM etwas seltener an kardiovaskulären Erkrankungen leiden als Männer mit DM. Die Mortalität ist bei Frauen höher und das Outcome, bei Auftreten eines akuten kardiovaskulären Ereignisses, schlechter als bei Männern (37). Vergleicht man die Ereignisse bei Personen mit DM, reduziert sich der Vorteil der Frauen. Wird das relative Risiko betrachtet, zeigen umfangreiche Metaanalysen (38, 39), dass Frauen mit T2DM ein 25-50% höheres Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses haben als Männer (40).

Erwachsene Frauen, über 18 Jahre, haben ein erhöhtes vaskuläres Risiko, dies kann möglicherweise an biologischen Unterschieden liegen (40). Vergleicht man den BMI beider Geschlechter mit dem Zeitpunkt der Diagnose eines T2DM, kann festgestellt werden, dass Frauen einen höheren BMI zum Zeitpunkt der Diagnose haben als Männer. Daher kann es sein, dass Frauen länger mit einer unbehandelten Insulin Resistenz und metabolischen Dysfunktion leben (38, 40). Zum Beispiel führt die Umstellung von Normoglykämie zu gestörter Nüchtern glukose bzw. gestörter Glukosetoleranz bei Frauen zu einer starken endothelialen Dysfunktion, zusätzlich ist die Fibrinolyse bei prämenopausalen Frauen stärker beeinträchtigt als bei Männern (40, 41).

- **Koronare Herzkrankheit**

KHK ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen die häufigste kardiovaskuläre Todesursache (42). Fälschlicherweise wird auch heute noch häufig angenommen, dass KHK typischerweise Männer betrifft. Dies führte dazu, dass Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren lange insuffizient behandelt wurden (37).

In einer Studie aus dem Jahr 1999, wurden Baseline-Charakteristika bezüglich des Geschlechts verglichen. Das Ergebnis war, dass Frauen älter waren als Männer und viel häufiger an KHK, DM, Hypertonie oder HI litten. Auch konnte man in dieser Studie sehen, dass vor allem bei älteren Frauen eine fatale KHK häufiger vorkommt (43).

- Schlaganfall

Hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle sind häufige Ursachen die zum Tod oder Hospitalisierung führen (37, 44).

Frauen sind bei ihrem ersten Schlaganfall meist älter als Männer.

- Frauen haben eine höhere Inzidenz ab dem 85. Lebensjahr
- Frauen haben ein höheres Lebenszeit-Risiko
- Frauen haben ein höheres Risiko einer Behinderung nach einem Schlaganfall

Insgesamt werden etwa 20% aller ischämischen Schlaganfälle durch eine atherosklerotische Carotisstenose ausgelöst (37).

- Herzinsuffizienz

Laut der American Heart Association (AHA) leiden 2016 5,1 Millionen Personen an einer HI. Dabei ist die Verteilung zwischen den Geschlechtern annähernd gleich (Männer: 52,9%; Frauen: 47,1%) (45).

Frauen müssen häufiger wegen einer HI in einem Krankenhaus behandelt werden und haben eine höhere HI-Mortalität. Daten der Framingham Database haben gezeigt, dass das mittlere Überleben einer bereits symptomatischen HI bei Männern 1,7 Jahre und bei Frauen 3,2 Jahre ist (37).

Faktoren die bei Frauen einen stärkeren Einfluss auf die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen haben:

- Rauchen
- Diabetes mellitus
- Triglyceride
- HDL-Cholesterin

Allgemeine Ursachen die bei Männern einen stärkeren Einfluss haben:

- Alter
- Hypertension
- Gesamt Cholesterin-Spiegel
- LDL-Cholesterin

Frauen-spezifische Risikofaktoren:

- Reproduktive Endokrine Erkrankungen
- Schwangerschaftskomplikationen (37).

1.2.2 Genderspezifische Unterschiede der beeinflussbaren Risikofaktoren

In einer Observationsstudie aus dem Health Survey for England (HSE) wurde die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren über einen Zeitraum von 5 Jahren (2012 vs. 2017) miteinander verglichen und auf genderspezifische Unterschiede untersucht. Dabei wurden die Risikofaktoren von 49415 Erwachsenen, davon 51% Frauen, untersucht. Die Anzahl der Risikofaktoren ist bei Frauen über die Jahre, mit individueller Therapie beider Geschlechter, stärker gesunken (46).

- **Blutdruck**

Bei Frauen sank der mittlere systolische Blutdruck von 123 mmHg auf 121 mmHg und bei Männern von 129 mmHg auf 127 mmHg.

Bei Patient*innen unter dem 65.Lebensjahr war der mittlere systolische Blutdruck bei Frauen niedriger als bei Männern, dies konnte auch bei Patient*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) beobachtet werden. Die Prävalenz blieb über die Jahre allerdings überwiegend stabil (46). Frauen die T2DM entwickelten hatten einen schlechteren diastolischen Blutdruck als Männer mit T2DM (47).

- **Anthropometrie**

Der mittlere BMI ist bei Frauen im Gegensatz zu Männern gestiegen. Männer waren häufiger übergewichtig, Frauen allerdings häufiger adipös. Der mittlere BMI zeigte sich auch bei Patient*innen mit CVDs erhöht (46). Der Unterschied vom Umfang der Taille und dem BMI sind bei Frauen mit und ohne T2DM größer als bei Männern mit und ohne T2DM. Die Diagnosestellung erfolgt bei Frauen etwa bei einem um 2 kg/m² höheren BMI als bei Männern, trotz ähnlichen HbA1c-Werten (47, 48).

- Rauchen

Bei beiden Geschlechtern kommt es, in Bezug auf die Anzahl der Raucher, in den Jahren 2012 vs. 2017 zu einer Reduktion von 3%. Der Anteil der rauchenden Frauen betrug 2012 18% und wurde bis 2017 auf 15% reduziert. Männer reduzierten das Rauchen von 22% im Jahr 2012 auf 19% 5 Jahre später.

Bei unter 50-jährigen CVD-Patient*innen überwog der Anteil an Rauchern dem der Nichtraucher (46).

- Lipide

Bei den Frauen steigerte sich der mittlere HDL-Cholesterin-Wert von 1,66 mmol/L auf 1,81 mmol/L, auch bei den Männern erhöhten sich die Werte von 1,34 mmol/L auf 1,56 mmol/L. Frauen hatten zu jedem Zeitpunkt und unabhängig ob CVDs vorhanden waren einen signifikant höheren HDL-Cholesterin-Wert. Auch der gesamt Cholesterin-Wert war bei Frauen ab 50 Jahren höher als bei den Männern (46). Vergleicht man Frauen und Männer die T2DM entwickelten, hatten Frauen schlechtere Gesamtcholesterin-, HDL-Cholesterin- und Triglycerid-Werte (47).

- Blutzuckerwerte

Die mittleren HbA1c-Werte waren sowohl bei den Frauen als auch den Männern relativ stabil (46).

Abbildung 3 zeigt die Entwicklung der kardiovaskulären Risikofaktoren über die Jahre bezüglich des Geschlechts. Gezeigt werden der systolische Blutdruck, BMI, Rauchen, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und HbA1c-Werte.

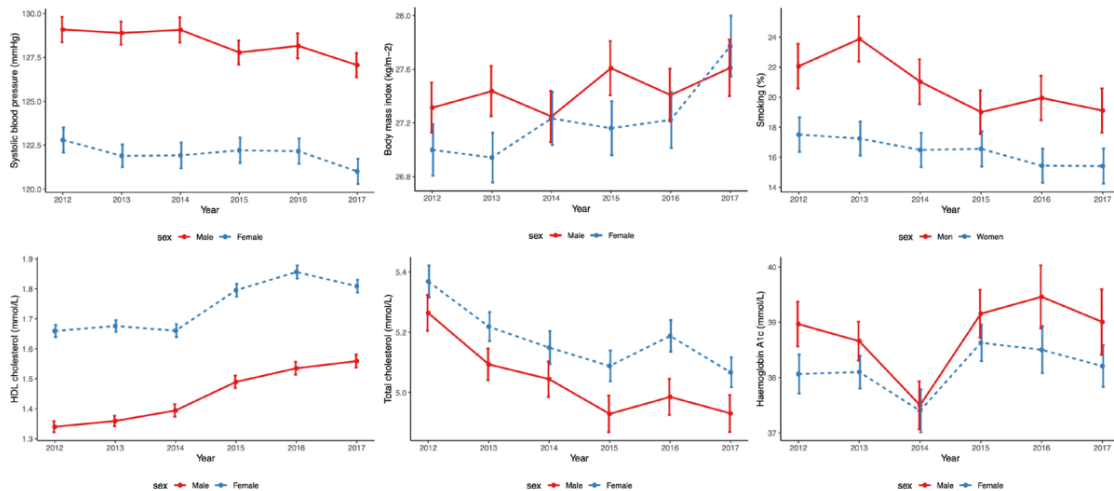


Abbildung 3: Trends der kardiovaskulären Risikofaktoren abhängig vom Geschlecht (46)

Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht und die daraus resultierende kardiovaskuläre Risikosituation gibt. Dieser Unterschied spiegelt sich auch in den Trends der CVDs in Bezug auf die Geschlechterverteilung wider (46).

1.3 Behandlungsalgorithmus zur Blutzuckersenkung

Die aktuellen Leitlinien (49) der wichtigsten österreichischen, europäischen und amerikanischen Diabetesgesellschaften schlagen als ersten therapeutischen Schritt nicht-medikamentöse Primärmaßnahmen im Sinne einer Lebensstilmodifikation zur Behandlung des T2DM vor. Diese umfasst ein entsprechendes Ernährungsverhalten und körperliche Aktivität.

Der erste medikamentöse Schritt bei Nicht-Erreichen einer suffizienten Blutzuckerkontrolle ist Metformin (50).

Metformin wirkt über den Eingriff in die Atmungskette der Leber, was zu einer verminderten ATP (Adenosintriphosphat) Synthese führt. Der am besten untersuchte Angriffspunkt ist die Inhibition des Komplex 1. Dieser unterdrückt die ATP-Produktion (51-53). Dadurch kommt es zu einer Aktivierung der Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) und einer Erhöhung der

Insulinsensitivität. Des Weiteren wird das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) erniedrigt, wodurch die Gluconeogenese gehemmt wird. Im Zusammenspiel führen diese Prozesse zu einer Blutzuckersenkung (53, 54).

Metformin wird der größte Nutzen auf die Hauptproblematik eines T2DM, der Insulinresistenz, zugeschrieben. Zudem ist Metformin in der Regel gut verträglich und weist ein niedriges Interaktionspotential mit anderen Medikamenten auf. Metformin führt im Gegensatz zu anderen Diabetesmedikamenten (Sulfonylharnstoffe, Pioglitazon, Insulin) zu keiner Gewichtszunahme und besitzt kein hypoglykämisches Potential. Nicht unwesentlich ist ebenso der Umstand, dass Metformin verhältnismäßig günstig ist (55, 56).

Darüber hinaus zeigte Metformin einen Hinweis auf die Senkung von makrovaskulären Komplikationen bei Personen mit T2DM. So konnte in der UKPDS-Studie (57) gezeigt werden, dass die Therapie mit Metformin im Gegensatz zur konventionellen- oder intensiv-Therapie mit geringeren Todesfällen assoziiert und mit einem geringeren Auftreten eines MI, Schlaganfall und pAVK verbunden ist.

Durch die Behandlung mit dem Medikament Metformin konnte im Median der HbA1c-Wert auf 7,4% gesenkt werden, in der Vergleichsgruppe, in der mittels Ernährungsumstellung behandelt wurde, nur auf 8%. Dies führte zu folgenden Ergebnissen (57):

- Reduktion von 32% für diabetische Spätkomplikationen (makro- und mikrovaskuläre Komplikationen)
- Reduktion von 42% für DM bedingten Todesfälle
- Reduktion von 36% der Gesamtmortalität

Diese Ergebnisse sind allerdings aufgrund der geringeren Anzahl an Proband*innen mäßig repräsentativ und können daher abweichen (57).

Zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung des T2DM kam es im Jahre 2015. Während man nach Metformin bisher alle weiteren verfügbaren blutzuckersenkenden Medikamente als Zweitlinientherapie gleichwertig betrachtete, wurde in den Leitlinien der amerikanischen (ADA) und europäischen

Diabetesgesellschaft (EASD) erstmals auf Zweitlinien-Medikamente verwiesen, die sich besonders protektiv zeigten, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren. Diese sind GLP-1-Rezeptor Agonisten (GLP-1 RA) und Natrium-Glucose Linked Transporter 2-Hemmer (SGLT-2 Hemmer) (58).

Sind kardiovaskuläre Erkrankungen vordergründig, so wird nunmehr nach Metformin ein GLP-1 RA oder SGLT-2-Hemmer empfohlen. Liegt der HbA1c-Wert dennoch über dem individuellen Zielwert, kann eines der folgenden Medikamente mit kardiovaskulärer Sicherheit zusätzlich eingesetzt werden (50):

- GLP-1 RA
- SGLT-2 Hemmer
- Dipeptidylpeptidase (DPP-4) -Hemmer
- Basalinsulin
- Pioglitazon
- Sulfonylharnstoff

Leidet der*die Patient*in an einer HI oder einer chronischen Niereninsuffizienz (NINS) werden SGLT-2-Hemmer mit erwiesenem Nutzen einer Reduktion von HI bzw. renalen Parametern empfohlen. Für die SGLT-2-Hemmer Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin gilt, dass eine Progression der NINS verhindert wird und/oder eine Reduktion der Hospitalisierung aufgrund einer HI erreicht werden kann. Kann dadurch der HbA1c-Zielwert dennoch nicht erreicht werden, können GLP-1 RA, DPP-4 Hemmer, Basalinsulin oder Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden (50).

Sind keine kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenfunktionseinschränkung oder HI bekannt, sollen DPP-4 Hemmer, GLP-1 Analoga, SGLT-2-Hemmer oder Pioglitazon primär eingesetzt werden. Entscheidend ist außerdem, das Risiko für eine Hypoglykämie so gering wie möglich zu halten. Sulfonylharnstoffe stellen daher keine günstige Therapieoption dar und werden in industrialisierten Ländern kaum mehr eingesetzt. Die weitere Therapieeskalation bei Nichterreichen einer suffizienten Blutzuckerkontrolle ist in Abbildung 4 dargestellt (50).

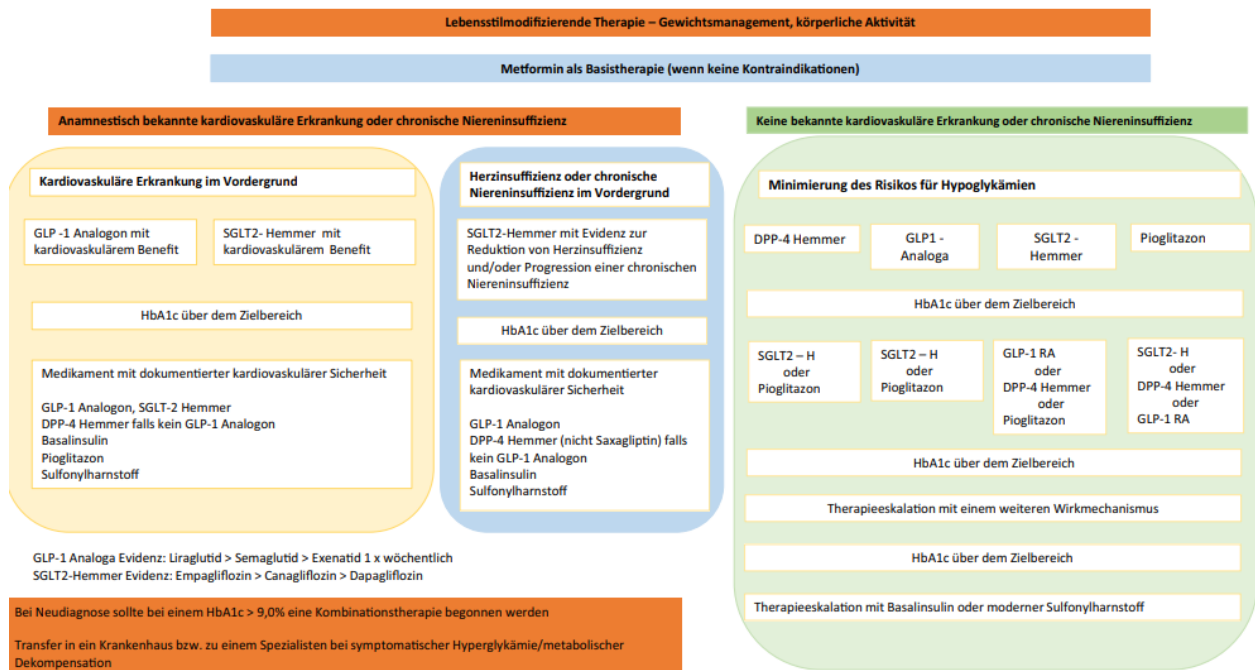


Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus zur Blutzuckersenkung (50)

- Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor Agonisten

GLP-1 ist ein Peptidhormon, das im Darm von den L-Zellen produziert wird und durch folgende Mechanismen Einfluss auf den Glucosestoffwechsel nimmt:

- Mahlzeitenabhängige Stimulation der Beta-Zellen zur Insulinfreisetzung
- Hemmung der Glukagon Freisetzung
- Hemmung der Magenmotilität
- Zentrale Steigerung des Sättigungsgefühls (59)

Bei gesunden Personen wird GLP ausreichend durch die Nahrungsaufnahme freigesetzt. Bei Patient*innen mit T2DM ist diese physiologische Antwort reduziert. Natives GLP-1 hat eine kurze Halbwertszeit (HWZ) und wird durch das Enzym DPP-4 schnell abgebaut. Daher wird der Effekt des nativen GLP-1 durch die Einnahme von GLP-1 RA nachgeahmt. Die Insulinfreisetzung wird stimuliert und die Sekretion von Glukagon gehemmt. Die Wirkung des GLP-1 Analogons ist abhängig von der Glukosekonzentration und birgt dadurch ein geringes Risiko einer Hypoglykämie (59, 60). GLP-1 RA wird ein signifikanter gewichtsreduzierender Effekt

zugeschrieben, weswegen vor allem übergewichtige Menschen mit T2DM von einer GLP-1 RA Therapie profitieren. Die Nebenwirkungen beschränken sich auf gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall. Bei Personen mit Pankreaserkrankungen in der Anamnese (z.B. Pankreatitis, Pankreastumoren) sind GLP-1 RA kontraindiziert, da exokrine Pankreaszellen stimuliert werden können (61, 62). Die geläufigsten Präparate sind: Exenatide, Liraglutide, Semaglutide und Dulaglutide (61).

- Natrium-Glucose Linked Transporter 2-Hemmer

SGLT-2 ist ein hauptsächlich in den Nieren vorkommendes natriumabhängiges Glukosetransportprotein. Es befindet sich unter anderem im proximalen Tubus und ist für die Reabsorption von >90% der am Glomerulus gefilterten Glukose verantwortlich (63, 64). SGLT-2 Hemmer blockieren die Rückresorption von Glukose und es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Harn. SGLT-2 Hemmer werden schnell absorbiert, haben eine lange HWZ und werden hauptsächlich hepatisch und nicht renal eliminiert (63, 65). Zu den typischen Nebenwirkungen zählen Harnwegsinfektionen und Infektionen im Genitalbereich, welche durch die gesteigerte Glucosurie zu erklären sind (66). Die geläufigsten Präparate sind: Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin (63).

- Dipeptidylpeptidase 4-Hemmer

DPP-4 ist ein Enzym, das den Endopeptiden angehört und im Endothel von Organen nachgewiesen werden kann. Es ist in der Lage Proteine wie GLP-1 oder glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) zu spalten und zu inaktivieren. DPP-4 Hemmer stoppen also die Deaktivierung von GLP-1 und der Insulinspiegel kann nach der Nahrungsaufnahme steigen, sie haben daher nur indirekt Auswirkungen auf den Glukosespiegel. Sie können potenziell nicht nur GLP-1 und GIP, sondern auch andere Peptide, die Einfluss auf den Glucosestoffwechsel haben, inhibieren und haben damit zusätzlichen Nutzen in der Therapie des DM (67, 68). DPP-4-Hemmer gelten als nebenwirkungsarm und gewichtsneutral. Sie sollten nicht mit GLP-1 RA kombiniert werden und sind bei Vorliegen einer

Pankreaserkrankung in der Anamnese kontraindiziert. Häufig verwendete Präparate sind: Sitagliptin, Linagliptin, Vildagliptin, Alogliptin und Saxagliptin (68).

1.4 Kardiovaskuläre Endpunktstudien

Beinahe die Hälfte der T2DM Patient*innen haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits nachweisliche makrovaskuläre Pathologien. Das Risiko für Menschen mit T2DM an KHK zu erkranken ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung zwei- bis vierfach erhöht, das Risiko eines tödlichen kardialen Ereignisses sogar drei- bis siebenfach. Aufgrund dieser Erkenntnisse rückte die Frage nach einer optimalen medikamentösen, nach kardialem Benefit adaptierten, DM-Therapiestrategie in den Mittelpunkt der Diskussionen (69).

Aufgrund der Tatsache, dass in der Vergangenheit blutzuckersenkende Therapien entwickelt wurden, die zwar effizient in der Blutzuckersenkung waren, jedoch keinen positiven Einfluss auf die Reduktion von kardiovaskulären Spätkomplikationen zeigten, hat die amerikanische Food and Drug Administration im Jahr 2008 die Durchführung von placebo-kontrollierten Studien mit kardiovaskulären Endpunkten (CVOT) für jedes neu vermarktete Antidiabetikum gefordert. Der Hintergrund dieser neuen behördlichen Verordnung war unter anderem das erhöhte Risiko einer HI unter der Therapie mit dem Thiazolidindione Rosiglitazone welches erst Jahrzehnte später und nach millionenfacher Verschreibung ans Tageslicht kam.

Daraus ergab sich die Durchführung von bisher über 20 CVOTs in den letzten 2 Jahrzehnten, welche vor allem der Überprüfung der Sicherheit und Effizienz von SGLT-2- Hemmern, GLP-1 RA und DPP-4- Hemmern gewidmet waren (70).

In Abbildung 5 ist eine Übersicht der durchgeführten kardiovaskulären Endpunktstudien beginnend mit dem Jahr 2013 bis 2020 zu sehen. In dieser Diplomarbeit werden aus diesen angeführten Studien nur die placebo-kontrollierten Medikamente beleuchtet.

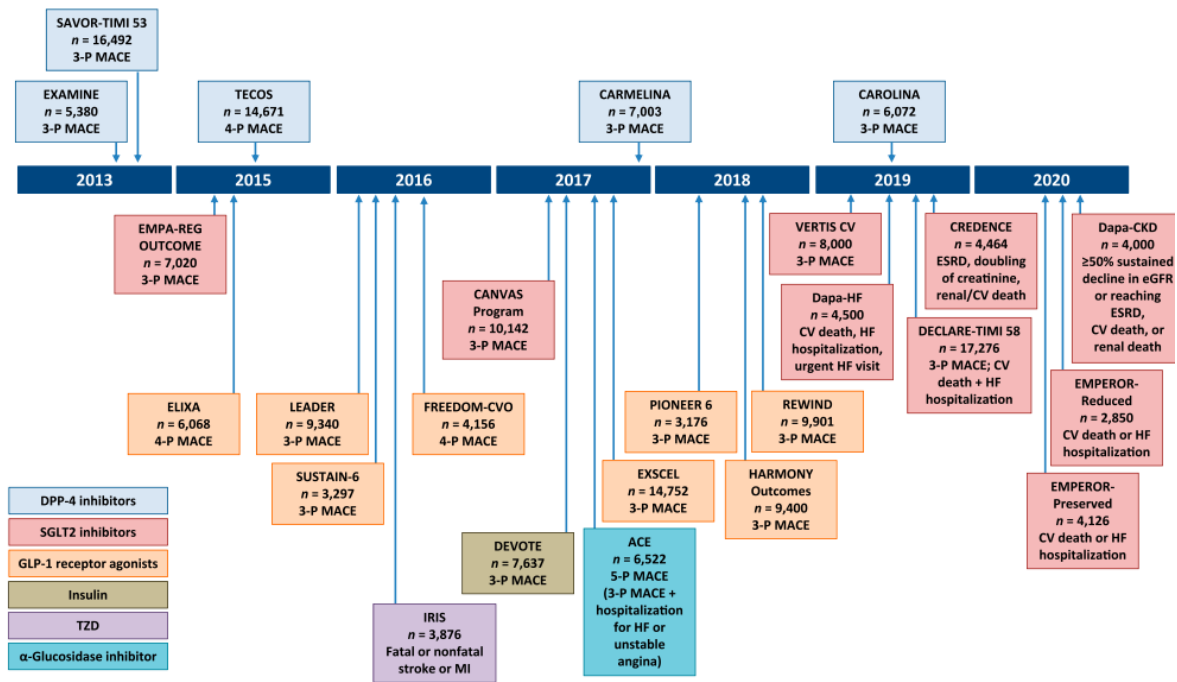


Abbildung 5: Kardiovaskuläre Endpunktstudien (70)

Folgende CVOTs wurden bisher abgeschlossen und publiziert:

- DPP-4 Hemmer
 - SAVOR-TIMI 53: Saxagliptin (71)
 - EXAMINE: Alogliptin (72)
 - TECOS: Sitagliptin (73)
 - CARMELINA: Linagliptin (74)
- GLP-1 Rezeptor Agonisten
 - ELIXA: Lixisenatide (75)
 - LEADER: Liraglutide (76)
 - SUSTAIN-6: Semaglutide (77)
 - PIONEER 6: Semaglutide oral (78)
 - EXSCEL: Exenatide QW (79)
 - REWIND: Dulaglutide (80)
 - HARMONY: Albiglutide (81)

- SGLT-2 Hemmer
 - EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin (82)
 - CANVAS Program: Canagliflozin (83)
 - DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin (84)
 - VERTIS-CV: Ertugliflozin (85)

In allen Studien werden die jeweiligen Medikamente mit einer Placebogruppe verglichen.

Für die Gruppe der DPP-4 Hemmer wurden bisher vier CVOTs mit insgesamt 43522 Studienteilnehmer*innen publiziert. In Bezug auf den primären Endpunkt (bestehend aus kardiovaskulären Events und kardiovaskulärem Tod) konnte eine Nicht-Inferiorität gegenüber Placebo in allen 4 Studien gezeigt werden. Dies bedeutet, dass die Substanzklasse zwar kardiovaskulär sicher ist, jedoch auch keinen Benefit auf das kardiovaskuläre Risiko zu haben scheint. In der SAVOR-TIMI 53 Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer HI. Dieses Ergebnis untermauert die Wichtigkeit von CVOTs da manche unerwünschten Effekte einer Therapie erst dann dargestellt werden können, wenn die Substanz in großen und gut beobachteten Populationen und vor allem in einem placebo-kontrollierten Setting untersucht werden.

Insgesamt wurden vier placebo-kontrollierte CVOTs für SGLT-2 Hemmer durchgeführt. Mittlerweile wurden EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 und VERTIS-CV fertiggestellt. In den beiden Erst-Genannten konnte ein Benefit sowohl bezogen auf das kardiovaskuläre als auch auf das renale Outcome nachgewiesen werden. So zeigten sich kardiovaskuläre Ereignisse deutlich seltener (70). DECLARE-TIMI 58 ergab weder einer Verbesserung noch eine Risikozunahme für das Auftreten der Major adverse cardiovascular events (MACE). Nachgewiesen werden konnte jedoch ein geringeres Auftreten von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer HI (84). VERTIS-CV hat ergeben, dass Ertugliflozin dem Placebo in Bezug auf den Tod durch kardiovaskuläre Ursache, nicht fatalem Schlaganfall und nicht fatalem MI nicht unterlegen ist (85).

Bisher wurden für fünf GLP-1 RA die Daten der CVOTs publiziert. Für Liraglutide (LEADER), Semaglutide (SUSTAIN-6) und Dulaglutide (REWIND) konnten zum Teil

Risikoreduktionen für vaskuläre Ereignisse gezeigt werden, während die ELIXA- (Lixisenatide) und EXSCEL- (Exenatide) Studie kardiovaskuläre Sicherheit aber keinen Benefit demonstrieren konnten. Die HARMONY-Studie zeigte zwar positive Effekte auf das Auftreten eines Myokardinfarktes, dennoch wurde Albiglutide mittlerweile vom Markt genommen.

Zusammenfassend kann an dieser Stelle resümiert werden, dass vor allem die SGLT-2 Hemmer Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin, sowie die GLP-1-RA Liraglutide, Semaglutide und Dulaglutide einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko bei Menschen mit T2DM hatten, während DPP-4 Hemmer zwar kardiovaskuläre Sicherheit, jedoch keinen Benefit gezeigt haben. Eine Ausnahme stellt Saxagliptin dar, welches mit einem erhöhten Risiko einer Hospitalisierung aufgrund von HI assoziiert war (70).

Der Erfolg klinischer Endpunktstudien geht mit einigen Herausforderungen einher. Die größte Herausforderung stellt wie so oft ein adäquates Studiendesign dar. So ist unter anderem die Ziel-Definition die Zusammensetzung der Studie (86).

Limitationen die durch CVOTs ausgeräumt wurden:

- Fehlende Generalisierbarkeit
- Beobachtungszeitraum, um Vorteile zu identifizieren ist zu kurz
- Beobachtungszeitraum, um potenzielle Schäden zu identifizieren ist zu kurz
- Nur placebo-kontrolliert möglich (70)

Besonders wichtig ist, dass die Studien sowohl für Ärzt*innen als auch Studienteilnehmer*innen verblindet sind. Diese Doppelverblindung steigert die Datenqualität und damit die Aussagekraft der Studie. Des Weiteren sind die genaue Definition des Endpunkts im Studienprotokoll festzulegen und die objektiven Kriterien zu definieren (86).

2 Material und Methoden

Diese Arbeit stellt eine unsystematische Literaturrecherche zum Thema Therapie des T2DM und deren Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte dar. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Ausarbeitung geschlechtsunterschiedlicher Outcomes der einzelnen Studien.

Als Methodik wurden zunächst Recherchen zu geschlechtsunterschiedlichen Aspekten des T2DM durchgeführt. Dazu wurden etablierte Fachliteratur und wissenschaftliche Datenbanken wie PubMed genutzt. Anschließend erfolgte eine Ausarbeitung von Vollpublikationen, welche zunächst überblicksmäßig zusammengefasst wurden. Die Vollpublikationen wurden sodann auf vorhandene Genderaspekte überprüft. Sollten hier keine Daten zur Verfügung gestellt worden sein wurde der Supplemental-Teil geprüft.

Folglich wurden wissenschaftliche Datenbanken durchforstet um eventuelle Subgruppenanalysen aus CVOTs zu SGLT-2-Hemmern, DPP-4-Hemmern oder GLP-1 RA zu finden. Auch zu den einzelnen Wirkstoffen der Gruppen wurden Subgruppenanalysen gesucht.

Nach Durchführung der Recherchen konnte allerdings festgestellt werden, dass es kaum spezifische Daten zu Geschlechtsunterschieden in den kardiovaskulären Endpunktstudien gibt. Dies sollte einen Anreiz geben, um die Geschlechterunterschiede in Zukunft genauer zu beleuchten.

3 Ergebnisse

3.1 Glucagon-like Peptid-1 Analoga

3.1.1 LEADER-Studie: Liraglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

In dieser Doppelblindstudie nahmen Patient*innen, welche an T2DM erkrankt sind und ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, teil. Es wurde der Effekt des GLP-1 RA Liraglutide auf kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Sicherheit untersucht. Nach einer zwei-wöchigen Eingewöhnungsphase wurden 9340 Personen in einem 1:1 Verhältnis randomisiert und bekamen entweder 1,8 mg Liraglutide oder ein Placebo wöchentlich subkutan verabreicht. Die blutzuckersenkende Standardtherapie wurde beibehalten. Im Mittelwert wurde das Medikament beziehungsweise das Placebo über 3,5 Jahre verabreicht. Das mittlere follow-up war 3,8 Jahre. Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus dem kardiovaskulären Tod, dem nicht-tödlichen MI oder dem nicht-tödlichen Schlaganfall (3- Punkt MACE). Zu Beginn hatten 72,4% kardiovaskuläre Erkrankungen, 24,7% eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 3 oder höher und 15,8% beides (76).

In der Liraglutide-Gruppe traten insgesamt bei 608 (13,0%) Patient*innen, in der Placebo-Gruppe bei 694 (14,9%) Patient*innen kardiovaskuläre Ereignisse auf. Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Liraglutide im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit nachgewiesen werden. Es konnte ein Benefit in Bezug auf die Reduktion sämtlicher Ereignisse beobachtet werden, wobei von den primären Outcomes nur der kardiovaskuläre Tod Signifikanz erreichte:

- Tod durch CVD (4,7% vs. 6,0%; $p=0,007$)
- Gesamtmortalität (8,2% vs. 9,6%; $p=0,02$)
- nicht-fataler MI (6,0% vs. 6,8%, $p=0,11$)
- nicht-fataler Schlaganfall (3,4% vs. 3,8%, $p=0,30$) (76).

Bei ähnlichem Ausgangs-HbA1c zu Studienstart zeigte sich nach ca. 3 Monaten der Therapie im Vergleich zu Placebo-Einnahme ein um nicht ganz 2% niedrigere

HbA1c-Wert bei den mit Liraglutide behandelten Studienteilnehmer*innen, wobei am Ende der Studie wieder ähnliche HbA1c-Werte erhoben wurden (76).

3.1.1.1 Genderaspekte der Leader-Studie

In dieser Publikation werden die klinischen Untergruppen tabellarisch angegeben, aus denen man eine Geschlechterverteilung herauslesen kann. Insgesamt wurden 3337 (35,7%) Frauen und 6003 (64,3%) Männer eingeschlossen. Detaillierte genderspezifische Subgruppenanalysen gehen aus der Vollpublikation nicht hervor (76).

Im Jahr 2020, also 4 Jahre nach der Veröffentlichung der Daten zum primären Endpunkt, wurde eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse über sieben Studien zu GLP-1 RA und SGLT-2 Hemmern auf Geschlechtsunterschiede untersucht.

Bei Bewertung der LEADER-Studie kam es bei Frauen zu einer Risikoreduktion von 12% (p-Wert: 0,217), bei den Männern von 14% (p-Wert: 0,027), jeweils in Bezug auf den 3-Punkt MACE (87). Es konnten keine weiteren Analysen zu genderspezifischen Subgruppenanalysen gefunden werden, daher kann hier nicht näher darauf eingegangen werden.

3.1.2 SUSTAIN-6-Studie: Semaglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blind und placebo-kontrollierte Studie. Semaglutide hat eine erweiterte Halbwertszeit von ungefähr einer Woche, damit muss es nur einmal wöchentlich subkutan verabreicht werden. Der Effekt des GLP-1 RA Semaglutide wurde auf kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Sicherheit gegen Placebo untersucht (77).

Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1:1:1 Verhältnis, es wurden entweder 0,5 mg oder 1,0 mg Semaglutide oder ein Placebo (mit 0,5mg oder 1,5mg) subkutan einmal wöchentlich verabreicht. Die bisherige Standardtherapie des T2DM wurde beibehalten. Insgesamt wurden die Teilnehmer*innen für 109 Wochen observiert,

davon war der Behandlungszeitraum 104 Wochen und die Follow-Up-Periode 5 Wochen. Die Dosis des Semaglutide wurde nach einem fixen Plan erhöht, begonnen wurde mit 0,25 mg für 4 Wochen, dann 0,5 mg für 4 Wochen, bis die maximale Dosierung von 1 mg erreicht wurde. Auch in dieser Studie bestand der kombinierte Endpunkt aus dem 3-Punkt-MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall (77).

Insgesamt wurden 3297 Personen randomisiert. In der Semaglutide-Gruppe traten bei insgesamt 6,6% (108 Teilnehmer*innen) kardiovaskuläre Ereignisse auf. In der Placebo-Gruppe kam es bei 146 Patient*innen zu kardiovaskulären Ereignissen, entsprechend 8,9% (77).

Erkrankungen zu Beginn:

- 83,0% (2735 Teilnehmer*innen) hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung und eine chronischer Nierenerkrankung
- 58,8% (1940 Teilnehmer*innen) hatten nur eine kardiovaskuläre Erkrankung
- 10,7% (353 Teilnehmer*innen) hatten nur eine chronische Nierenerkrankung
- 13,4% (442 Teilnehmer*innen) hatten beides (77)

In der Anfangsphase der Studie konnte gruppenübergreifend keine Reduktion von HbA1c-Werten detektiert werden. Nach 104 Wochen der Therapie mit Semaglutide 0,5 mg ein um 1,1% niedrigerer HbA1c-Wert. In der mit Semaglutide 1,0 mg behandelten Gruppe kam es zu einem um 1,4% niedrigerem HbA1c-Wert. In der Placebo-Gruppe gab es lediglich eine Reduktion um 0,4%, zusätzlich mussten vermehrt blutzuckersenkende Medikamente verabreicht werden (77).

Die primäre Hypothese, dass Semaglutide dem Placebo bezüglich des kardiovaskulären Outcomes nicht unterlegen ist, konnte bestätigt werden. Das Risiko, eine der drei primären Endpunkte zu entwickeln ist mit der Einnahme von Semaglutide um 26% reduziert. Eine ähnliche Risikoreduktion konnte bei beiden Dosierungen des Semaglutide beobachtet werden, was eine Favorisierung der niedrigen Dosiswahl nahelegt. Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

- Tod durch CVD (2,7% vs. 2,8%; $p=0,92$)
- Gesamtmortalität (3,8% vs. 3,6%; $p=0,79$)
- nicht-fataler MI (2,9% vs. 3,9%, $p=0,12$)

- nicht-fataler Schlaganfall (1,6% vs. 2,7%, p=0,04) (77).

3.1.2.1 Genderaspekte der SUSTAIN-6-Studie

Die Baseline-Charakteristika der Kohorte geben lediglich die Anzahl der männlichen Teilnehmer wieder. Die Anzahl der weiblichen Teilnehmerinnen kann jedoch berechnet werden. Auch aus dem Supplemental-Teil ist die Anzahl der Frauen nicht klar ersichtlich. In der SUSTAIN-6-Studie wurden insgesamt 3297 Personen eingeschlossen, davon waren 2002 männlich, was 60,7% der Gesamtpopulation ausmacht. Entsprechend lag der Anteil an weiblichen Teilnehmerinnen bei lediglich 39,3% (1295 Frauen) (77).

Drei Jahre nach Veröffentlichung der Studie, im Jahr 2019, hat die SUSTAIN-6 Forschungsgruppe eine Subgruppenanalyse publiziert, die unter anderem genderspezifische Unterschiede genauer untersucht (88). Geschlechtsbezogene Unterschiede zu Beginn der Studie waren Körpergewicht und Nikotinanamnese: Männer wiegen im Durchschnitt mehr als Frauen (Männer der Semaglutide-Gruppe wogen im Durchschnitt 96,7 kg und Frauen 85,4 kg, in der Placebo-Gruppe wogen Männer 95,8 kg und Frauen 86,0 kg). In der Semaglutide-Gruppe haben 51,7% der Männer und 26,1% der Frauen geraucht. In der Placebo-Gruppe waren es 56,1% der Männer und 23,0% der Frauen (88).

Es zeigt sich eine geschlechtsunabhängige Reduktion der MACE in der Semaglutide-Gruppe. Auch in den einzelnen Komponenten des MACE konnten keine Unterschiede im Geschlecht festgestellt werden (88).

3-Punkt-MACE	Semaglutide	Placebo	p-Wert
Männer	73 (7,2%)	103 (10,4%)	0,45
Frauen	35 (5,5%)	43 (6,5%)	0.45

Tabelle 1: Ergebnis der MACE-Reduktion bezogen auf das Geschlecht (88)

Das Geschlecht hatte auch keinen ersichtlichen Einfluss auf das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris oder HI. Die kardiovaskuläre Gesamtereignisrate ist bei Männern höher als bei Frauen (88).

In Bezug auf den 3-Punkt MACE kam es bei den Männern zu einer signifikanten Risikoreduktion von 32,0% (p-Wert: 0,013), während bei Frauen zwar ein Trend mit einer Risikoreduktion von 16% gezeigt werden konnte (p-Wert: 0,441), jedoch keine Signifikanz in Bezug auf den 3-Punkt MACE. Beim geschlechtsspezifischen Vergleich zeigte sich jedoch keine Signifikanz (p-Wert: 0,45) (87).

3.1.3 PIONEER 6-Studie: orales Semaglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

Bei dieser ereignisgesteuerten, randomisierten, doppel-blinden und placebo-kontrollierten Studie wurden Personen mit T2DM und einem hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen (78).

Teilnahmebedingungen:

- Über 50 Jahre mit kardiovaskulären Erkrankungen oder
- An chronischem Nierenversagen leiden oder
- Über 60 Jahre mit ausschließlich kardiovaskulären Risikofaktoren (78)

Diese Studie hat ihr primäres Ziel erreicht, indem sie ein um 80% erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei oral verabreichtem Semaglutide ausgeschlossen hat und bestätigte so die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Placebo im Hinblick auf die primären Ergebnisse. Um dies zu überprüfen, wurden insgesamt 3183 Personen in einem 1:1 Verhältnis randomisiert, entweder erhielten sie 14 mg Semaglutide oder ein Placebo. Beides wurde zusätzlich zur bereits bestehenden antihyperglykämischen Therapie verabreicht. Das Medikament sollte außerdem immer morgens auf nüchternen Magen genommen werden und 30 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme. Die mittlere Beobachtungszeit inklusive dem follow-up waren 15,9 Monate (78).

Der kombinierte Endpunkt setzt sich bei dieser Studie aus dem 3-Punkt MACE zusammen. Diese Ereignisse konnten bei 61 Personen (3,8%) in der Semaglutide-Gruppe beobachtet werden und bei 76 Personen (4,8%) in der Placebo-Gruppe. Die genaueren Ereignisse lauten wie folgt:

- Tod durch CVD (0,9% vs. 1,9%)

- Gesamtmortalität (1,4% vs. 2,8%)
- nicht-fataler MI (2,3% vs. 1,9%)
- nicht-fataler Schlaganfall (0,8% vs. 1,0%) (78)

Die Effektivität des oralen Semaglutides auf das HbA1c kann eindeutig nachgewiesen werden. Die Veränderungen bezogen auf die Baseline waren in der Semaglutide-Gruppe eine Reduktion von -1,0 Prozentpunkt und in der Placebo-Gruppe von -0,3 Prozentpunkte. Weiters kam es zu einer Gewichtsreduktion von 4,2 kg in der Semaglutide-Gruppe, in der Placebo-Gruppe um 0,8 kg. Semaglutide hatte auch positive Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck, LDL-Cholesterin und Triglyceride (78).

Auch ungewollte Ereignisse wie zum Beispiel ein akutes Nierenversagen, eine akute Pankreatitis oder maligne Neoplasien sind in der Semaglutide-Gruppe seltener aufgetreten. Allerdings kam es in dieser Gruppe auch häufiger (23 Personen, 1,4%) zu einer schweren Hypoglykämie als in der Placebo-Gruppe (13 Personen, 0,8%) (78).

In der Studie konnte schlussendlich eine Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) des oralen Semaglutide gegenüber dem Placebo bestätigt und in Bezug auf die Senkung der CV- und Gesamtmortalität Überlegenheit gezeigt werden (78).

3.1.3.1 Genderaspekte der PIONEER 6-Studie

Aus der Vollpublikation kann entnommen werden, dass überwiegend Männer in die Studie eingeschlossen wurden, insgesamt waren es 2176 Männer (68,4%). Die Anzahl der Frauen ist in der Tabelle der Baseline-Charakteristika zu finden, 1007 (31,6%) (78).

In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2020 wurde gezeigt, dass bezogen auf den 3-Punkt-MACE bei den Geschlechtern ein Unterschied in der Risikoreduktion vorliegt. Bei Männern kam es zu einer Reduktion von 28% (p-Wert: 0,083). Bei Frauen hingegen kam es sogar zu einer numerischen, nicht-signifikanten Erhöhung des Risikos um 16% (p-Wert: 0,705) (87).

Es wurden keine weiteren geschlechtsbezogenen Unterschiede gefunden.

3.1.4 ELIXA-Studie: Lixisenatide bei Patient*innen mit T2DM und akutem Koronarsyndrom

Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blind-, placebo-kontrollierte Studie, in welche Patient*innen mit T2DM und einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom eingeschlossen wurden. Es sollten die Effekte von Lixisenatide auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität untersucht werden (75).

Hierzu wurden 6068 Personen randomisiert, entweder wurde Lixisenatide subkutan injiziert oder ein Placebo. In den ersten zwei Wochen wurde eine Tagesdosis von 10 µg verabreicht, bis hin zu einer maximalen Dosis von 20 µg (75).

In dieser Studie wurde ein 4-Punkt-MACE als kombinierter Endpunkt gewählt, bestehend aus: kardiovaskulärem Tod, nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris. In der Lixisenatide-Gruppe konnten bei insgesamt 406 Teilnehmer*innen (13,4%) kardiovaskuläre Ereignisse verzeichnet werden, in der Placebo-Gruppe bei 399 (13,2%). Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

- Tod durch CVD (2,9% vs. 3,1%)
- Gesamtmortalität (7,0% vs. 7,4%; $p=0,50$)
- nicht-fataler MI (8,4% vs. 8,1%)
- nicht-fataler Schlaganfall (1,8% vs. 1,6%)
- instabile Angina pectoris (0,3% vs. 0,3%) (75)

Nach etwa 3 Monaten der Therapie konnte ein um nahezu 0,6 Prozentpunkte niedrigerer HbA1c-Wert in der mit Lixisenatide behandelten Gruppe gemessen werden. Bei der Placebo-Gruppe gab es eine Reduktion von 0,2 Prozentpunkte (75).

Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Lixisenatide zusätzlich zur konventionellen T2DM-Therapie keinen signifikanten Unterschied in der kardiovaskulären Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo erzielte (75).

3.1.4.1 Genderaspekte der ELIXA-Studie

Auch in dieser Studie wurden Baseline-Charakteristika angeführt, hier ist die Anzahl der weiblichen Teilnehmerinnen herauszulesen, die der Männer kann berechnet werden. 4207 Patienten waren männlich, dies entspricht 69,3%. Frauen bildeten den geringeren Anteil mit 1861 Patientinnen und 30,7%. Genderspezifische Subgruppen- oder Metaanalysen bezüglich dieser Studie konnten nicht gefunden werden (75).

In einer Metaanalyse, die GLP-1 RA und SGLT-2 Hemmer untersuchten, wurde folgendes gezeigt. Männer konnten eine Risikoreduktion, bezogen auf den 4-Punkt MACE von 9% (p-Wert: 0,467) erreichen, bei Frauen kam es sogar zu einer Erhöhung des Risikos um 0,6% (p-Wert: 0,487) (87).

Weitere genderspezifischen Daten zu dieser Studie wurden nicht gefunden.

3.1.5 EXSCEL-Studie: Effekte einer einmal wöchentlichen Exenatide Gabe auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

Die EXSCEL-Studie war eine randomisierte, doppel-blind und placebo-kontrollierte Studie. Es wurde die Wirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse eines einmal wöchentlichen subkutan verabreichten Exenatide mit 2 mg vs. Placebo, untersucht (79).

Insgesamt wurden 14752 Patient*innen mit T2DM in die Studie eingeschlossen, davon hatten 10782 (73,1%) bereits eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen: kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall (3- Punkt MACE) (79).

839 Teilnehmer*innen (11,4%) der Exenatide-Gruppe und 905 Teilnehmer*innen (12,2%) der Placebo-Gruppe entwickelten kardiovaskuläre Ereignisse. Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Exenatide im Vergleich zu Placebo, in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit, bestätigt werden. Eine

signifikante Reduktion jeglicher Ereignisse konnte nicht beobachtet werden. Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

- Tod durch CVD (4,6% vs. 5,2%)
- Gesamtmortalität (6,9% vs. 7,9%)
- nicht-fataler MI (6,4% vs. 6,5%)
- nicht-fataler Schlaganfall (2,3% vs. 2,6%) (79).

6 Monate nach Studienbeginn konnte jedoch in der Exenatide-Gruppe eine durchschnittliche Abnahme des HbA1c-Wertes um 0,7 Prozentpunkte, im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt werden. Diese Differenz verschmälert sich mit weiterem Studienverlauf allerdings wieder (79).

3.1.5.1 Genderaspekte der EXSCEL-Studie

In der EXSCEL-Studie wurden keine Baseline-Charakteristika angeführt, man kann die Geschlechterverteilung aus einer Tabelle der Subgruppen berechnen oder muss sie aus dem Supplemental-Teil entnehmen, in dem allerdings auch nur die Anzahl der Frauen explizit beschrieben wurde. Die Aufteilung war 5603 Frauen (38,0%) und 9149 Männer (62,0%). Weiterführende Analysen mit Untersuchung von genderspezifischen Unterschieden wurden nicht gefunden (79).

In Bezug auf den 3-Punkt MACE konnte eine Risikoreduktion bei Männern von 6% (p-Wert: 0,277) und bei Frauen von 14% (p-Wert: 0,099) gefunden werden. Dies wird in der bereits oben erwähnten Metaanalyse dargestellt (87).

Näher kann aufgrund von fehlenden Daten nicht darauf eingegangen werden.

3.1.6 REWIND-Studie: Dulaglutide und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

Es handelte sich um eine randomisierte, doppel-blinde und placebo-kontrollierte Studie. Untersucht wurde, ob die zusätzliche Gabe von einmal wöchentlich subkutan verabreichtem Dulaglutide mit einer Dosierung von 1,5 mg einen positiven

Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse hat. Die Zielgruppe waren Patient*innen mit T2DM mit einem Mindestalter von 50 Jahren. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung zu Dulaglutide oder Placebo (80).

Es wurden 9901 Patient*innen in die Studie einbezogen. Die Studie hat als primären Endpunkt das Auftreten des 3-Punkt MACE definiert. In der Dulaglutide-Gruppe trat ein MACE-Event bei 594 Patient*innen (12,0%) und in der Placebo-Gruppe bei 663 Patient*innen (13,4%) auf (p-Wert: 0,026).

- Tod durch CVD (6,4% vs. 7,0%; p= 0,21)
- Gesamtmortalität (10,8% vs. 12,0%; p= 0,067)
- nicht-fataler MI (4,1% vs. 4,3%; p= 0,65)
- nicht-fataler Schlaganfall (2,7% vs. 3,5%; p= 0,017) (80)

Die Studie hat gezeigt, dass eine einmal wöchentliche Gabe von 1,5 mg Dulaglutide das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses im Vergleich zu der Gabe eines Placebos reduziert (80).

3.1.6.1 Genderaspekte der REWIND-Studie

In der Tabelle der Baseline-Charakteristika ist die Anzahl der teilnehmenden Frauen und Männer angegeben. Die Geschlechterverteilung zeigte sich annähernd gleich: 5312 männliche Probanden (53,7%) und 4589 Weibliche (46,3%). Genderspezifische Subgruppenanalysen, Einschluss in Metaanalysen oder anderweitige Untersuchungen konnten nicht gefunden werden (80).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 zeigte sich folgendes: Bei den männlichen Probanden konnte eine Risikoreduktion von 10% (p-Wert: 0,120) erzielt werden, bei den Frauen 15% (p-Wert: 0,079), jeweils bezogen auf den 3-Punkt MACE (87).

Weitere genderspezifischen Daten sind zu dieser Studie nicht gefunden worden.

3.2 Natrium-Glucose Linked Transporter-2-Hemmer

3.2.1 3.2.1 CANVAS-Studie: Canagliflozin und kardiovaskuläre und renale Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

Die CANVAS-Studie besteht aus zwei Schwesterstudien, CANVAS und CANVAS-R, um die Sicherheit und Effektivität in der kardiovaskulären Risikoreduktion von Canagliflozin zu untersuchen. Es wurden Patient*innen mit T2DM und einem hohen kardiovaskulären Risiko in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung in CANVAS erfolgte in einem 1:1:1 Verhältnis, entweder wurden 300 mg Canagliflozin, 100 mg Canagliflozin oder Placebo einmal täglich verabreicht. In CANVAS-R wurde ein 1:1 Verhältnis gewählt, indem entweder 100 mg Canagliflozin mit eventueller Erhöhung auf 300 mg möglich waren oder ein Placebo verabreicht wurde. Die primäre Hypothese war, dass Canagliflozin dem Placebo in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse nicht unterlegen ist (83).

Insgesamt wurden in den beiden Schwesterstudien 10142 Patient*innen eingeschlossen, 4330 in CANVAS und 5812 in CANVAS-R (83).

Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus dem 3- Punkt MACE zusammen.

In der Canagliflozin-Gruppe hatten 26,9 Personen pro 1000 Patientenjahre (PY) kardiovaskuläre Ereignisse und in der Placebo-Gruppe 31,5 Personen pro 1000 PY. Eine genaue Auflistung der Ergebnisse ist hier zu finden:

- Tod durch CVD (11,6/1000 PY vs. 12,8/1000 PY)
- Gesamtmortalität (17,3/1000 PY vs. 19,5/1000 PY)
- nicht-fataler MI (9,7/1000 PY vs. 11,6/1000 PY)
- nicht-fataler Schlaganfall (7,1/1000 PY vs. 8,4/1000 PY) (83)

Auch bei der Verhinderung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse konnte Canagliflozin ein positiver Effekt nachgewiesen werden. 104,3 Personen pro 1000 PY in der Canagliflozin-Gruppe und 120,0 Personen pro 1000 PY in der Placebo-Gruppe. Allerdings zeigte sich das Risiko für Amputationen in der Canagliflozin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (6,3 vs. 3,4 Personen pro 1000 PY) (83).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass die Gabe von Canagliflozin das Risiko des Erreichens eines primären Endpunktes im Vergleich zur Gabe von Placebos signifikant erniedrigt (83).

3.2.1.1 Genderaspekte der CANVAS-Studie

Die Baseline-Charakteristika dieser Studie geben lediglich die Anzahl der weiblichen Teilnehmerinnen an. Die Anzahl der Männer muss berechnet werden. An der Studie nahmen 6509 (64,2%) Männer und 3633 (35,8%) Frauen teil. Weitere Daten zu genderspezifischen Unterschieden gehen aus der Vollpublikation nicht hervor (83).

In Bezug auf den 3-Punkt MACE konnte bei den Männern eine Risikoreduktion von 14% (p-Wert: 0,050) erzielt werden, bei den Frauen eine von 16% (p-Wert: 0,149). Diese Daten stammen aus einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020. (87).

Weitere genderspezifischen Daten konnten für diese Studie nicht gefunden werden.

3.2.2 DECLARE-TIMI 58-Studie: Dapagliflozin und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, multinationale und placebo-kontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit T2DM und einer bereits bestehenden atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mehreren Risikofaktoren. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo. Insgesamt wurden 17160 Patient*innen in die Studie eingeschlossen mit einer mittleren follow-up Dauer von 4,2 Jahren. Eine bereits vorbestehende T2DM-Medikation wurde beibehalten. Untersucht wurde der kombinierte Endpunkt, der sich aus kardiovaskulärem Tod, MI oder Schlaganfall (3-Punkt MACE) zusammensetzt. Weiters wurden primäre Wirksamkeitsergebnisse (3-Punkt MACE, kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung aufgrund einer HI) und sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Nierenkomposit und Tod durch andere Ursachen) festgelegt (84).

In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei insgesamt 756 (8,8%) Patient*innen kardiovaskuläre Ereignisse auf, in der Placebo-Gruppe waren es 803 (9,4%). Die

Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Dapagliflozin konnte im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt werden (84).

Genauere Ergebnisse lauten:

- Tod durch CVD (2,9% vs. 2,9%)
- Gesamtmortalität (6,2% vs. 6,6%)
- MI (4,6% vs. 5,1%)
- Schlaganfall (2,7% vs. 2,7%)

3.2.2.1 Genderaspekte der DECLARE-TIMI 58-Studie

Aus der Publikation kann herausgelesen werden wie viele Frauen in die Studie eingeschlossen wurden, dies ist den Baseline-Charakteristika zu entnehmen. Die Anzahl der männlichen Teilnehmer wird nicht explizit beschrieben. 6422 (37,4%) Frauen und 10738 (62,6%) Männer haben an der Studie teilgenommen. Weiterführende Auswertungen zu genderspezifischen Unterschieden wurden nicht gefunden (84).

Bei beiden Geschlechtern konnte eine Risikoreduktion von 7%, in Bezug auf den 3-Punkt MACE erzielt werden (p-Wert Männer: 0,226, p-Wert Frauen: 0,448) (87). Es konnte keine weitere Literatur zu genderspezifischen Subgruppenanalysen gefunden werden, aus diesem Grund kann hier nicht weiter darauf eingegangen werden.

3.2.3 EMPA-REG OUTCOME-Studie: Empagliflozin, kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei T2DM

Die Studie wurde randomisiert, doppel-blind und placebo-kontrolliert durchgeführt. Es wurde der Effekt von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patient*innen mit T2DM und einem hohen kardiovaskulärem Risiko untersucht. Dazu wurden insgesamt 7020 Personen in die Studie eingeschlossen und in einem 1:1:1 Verhältnis randomisiert, entweder wurden 25 mg Empagliflozin, 10 mg Empagliflozin oder Placebo, jeweils einmal täglich verabreicht. Die blutzuckersenkende Standardtherapie wurde beibehalten, je nach Bedarf konnte

diese nach den ersten 12 Wochen auch modifiziert werden. Wieder bestand der kombinierte Endpunkt aus folgenden Komponenten: kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall (3-Punkt MACE). Der mittlere Beobachtungszeitraum war 3,1 Jahre (82).

In der Empagliflozin-Gruppe (beide Dosierungen) traten bei insgesamt 490 (10,5%), in der Placebo-Gruppe bei 282 (12,1%) Studienteilnehmer*innen kardiovaskuläre Ereignisse auf. Im Vergleich zu Placebo konnte die Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Empagliflozin in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt werden. In der Empagliflozin-Gruppe war außerdem der Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse mit 3,7% deutlich geringer als in der Placebo-Gruppe mit 5,9% (p-Wert<0,001) (82).

- Tod durch CVD (3,7% vs. 5,9%; p< 0,001)
- Gesamtmortalität (5,7% vs. 8,3%; p< 0,001)
- nicht-fataler MI (4,5% vs. 5,2%; p= 0,22)
- nicht-fataler Schlaganfall (3,2% vs. 2,6%; p= 0,16)

Bei den unerwünschten Effekten der jeweiligen Therapie zeigte sich ein erhöhtes Aufkommen von Infektionen im Genitalbereich, andere unerwünschte Effekte sind nicht häufiger vorgekommen (82).

Nach 12 Wochen der Therapie zeigte sich, im Vergleich zum Anfangswert, ein im Durchschnitt um 0,54 Prozentpunkte niedrigerer HbA1c-Wert bei den mit 10 mg Empagliflozin behandelten Studienteilnehmer*innen, mit Placebo waren es -0,60 Prozentpunkte. Nach 206 Wochen konnte nur mehr ein um 0,24 Prozentpunkte niedrigerer HbA1c-Wert, in der Empagliflozin-Gruppe, und ein um 0,36 Prozentpunkte niedrigerer HbA1c-Wert in der Placebo-Gruppe, erhoben werden (82).

3.2.3.1 Genderaspekte der EMPA-REG OUTCOME-Studie

Die Baseline-Charakteristika sind in der Publikation nicht angeführt, tabellarisch sind allerdings die Subgruppen dargestellt, aus denen man die Geschlechterverteilung berechnen kann. Die Anzahl der männlichen Teilnehmer kann außerdem dem Supplemental-Teil entnommen werden. 2004 (28,5%) Frauen

und 5016 (71,5%) Männer wurden in die Studie eingeschlossen. Detaillierte genderspezifische Daten in Bezug auf den primären Endpunkt und den kardiovaskulären Tod sind im Supplemental-Teil zu finden (82).

Folgende Daten kann man aus dem Supplemental-Teil entnehmen:

- Einfluss des Geschlechts für Erreichen eines primären Endpunktes ($p=0,81$)
- 367 (11,0%) Männer der Empagliflozin-Gruppe hatten ein primäres Ereignis
- 212 (12,6%) Männer der Placebo-Gruppe hatten ein primäres Ereignis
- 123 (9,1%) Frauen der Empagliflozin-Gruppe hatten ein primäres Ereignis
- 70 (10,7%) Frauen der Placebo-Gruppe hatten ein primäres Ereignis (82)

Zusammenfassend erlebten 579 (11,5%) Männer und 193 (9,6%) Frauen ein primäres Ereignis.

- Der geschlechtsbezogene p-Wert für kardiovaskulären Tod liegt bei $p=0,32$
- 125 (3,7%) Männer der Empagliflozin-Gruppe erlitten einen kardiovaskulären Tod
- 107 (6,4%) Männer der Placebo-Gruppe erlitten einen kardiovaskulären Tod
- 47 (3,5%) Frauen der Empagliflozin-Gruppe erlitten einen kardiovaskulären Tod
- 30 (4,6%) Frauen der Placebo-Gruppe erlitten einen kardiovaskulären Tod (82)

Daraus kann man schließen, dass insgesamt 232 (5,05%) Männer und 77 (4,05%) Frauen an einem kardiovaskulären Tod starben (82).

Bei den Männern konnte eine Risikoreduktion in Bezug auf den 3-Punkt MACE von 13% (p -Wert: 0,089) erzielt werden, bei den Frauen eine 17%ige Reduktion (p -Wert: 0,210), dies wurde einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 entnommen (87).

3.2.4 VERTIS CV-Studie: Kardiovaskuläre Ereignisse mit Ertugliflozin bei T2DM

In dieser multizentrischen, doppel-blinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie, nahmen Personen, mit einer kombinierten T2DM- sowie atherosklerotisch-kardiovaskulären-Erkrankung teil. Es wurde der Effekt und die Sicherheit von Ertugliflozin auf kardiovaskuläre Ereignisse untersucht (85).

Insgesamt wurden 8246 Personen in einem 1:1:1 Verhältnis randomisiert. Diese erhielten, entweder 5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin oder Placebo täglich. Das mittlere follow-up war 3,5 Jahren. Eine etwaige vorbestandene Diabetes Medikation wurde weitergeführt. Der kombinierte Endpunkt bestand aus dem 3- Punkt MACE (85).

In der Ertugliflozin-Gruppe traten insgesamt bei 653 (11,9%) Teilnehmer*innen, in der Placebo-Gruppe bei 327 (11,9%) kardiovaskuläre Ereignisse auf (p-Wert<0,001). Die kardiovaskuläre Sicherheit von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo konnte bestätigt werden. Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

- Tod durch CVD (6,2% vs. 6,7%)
- Gesamtmortalität (8,6% vs. 9,2%)
- nicht-fataler MI (5,6% vs. 5,4%)
- nicht-fataler Schlaganfall (2,9% vs. 2,8%) (85)

Am Beginn der Studie waren die HbA1c-Werte der Teilnehmer*innen annähernd gleich. Nach 18 Wochen der Therapie ist in der 5 mg Ertugliflozin-Gruppe ein um 0,7% niedrigeres HbA1c gemessen worden. Bei den Teilnehmer*innen mit 15 mg Ertugliflozin kam es zu einer Reduktion von 0,72% und bei den Placebo-Gruppe zu einer Reduktion von 0,22%. In Bezug auf unerwünschte Ereignisse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, es wurden vermehrt Harnwegsinfektionen und genitale Pilzinfektionen verzeichnet (85).

3.2.4.1 Genderaspekte der VERTIS CV-Studie

Die Anzahl der inkludierten männlichen Teilnehmer ist in dieser Studie explizit angegeben, die der Weiblichen kann berechnet werden. Insgesamt wurden 2477 (30,0%) Frauen und 5769 (70,0%) Männer eingeschlossen. Weitere Untersuchungen bezogen auf das Geschlecht wurden nicht durchgeführt, daher kann hier nicht näher darauf eingegangen werden (85).

3.3 Dipeptidylpeptidase 4 - Hemmer

3.3.1 TECOS-Outcome-Studie: Effekte von Sitagliptin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei T2DM

Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde und placebo-kontrollierte Studie, in der der Effekt des DPP-4-Hemmers Sitagliptin auf kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Sicherheit untersucht wurde.

Hierzu wurden 14735 Personen mit T2DM randomisiert, davon wurden 14671 Personen schlussendlich in die drei Gruppen eingeteilt. In der Verum-Gruppe wurden zwei unterschiedliche Sitagliptin-Dosen (nierenfunktionsadaptiert) verabreicht. Die andere Gruppe erhielt ein Placebo-Präparat. Eine bereits bestehende blutzuckersenkende Therapie wurde beibehalten. Der kombinierte Endpunkt setzt sich aus kardiovaskulärem Tod, nicht-fatalem MI, nicht-fatalem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris zusammen (4-Punkt MACE). Das mediane Follow-up betrug 3 Jahre (73).

In der Sitagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 839 Teilnehmer*innen (11,4%) kardiovaskuläre Ereignisse auf, in der Placebo-Gruppe waren es 851 (11,6%). Die Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Sitagliptin in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit, konnte im Vergleich zu Placebo, bestätigt werden. Die genauen Ergebnisse sind:

- Tod durch CVD (4,2% vs. 4,0%)
- Gesamtmortalität (7,5% vs. 7,3%)
- nicht-fataler MI (3,8% vs. 3,9%)

- nicht-fataler Schlaganfall (2,0% vs. 2,1 %)
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris (1,5% vs. 1,6%)
(73)

In der Sitagliptin-Gruppe wurde 4 Monate nach Beginn der Therapie ein um 0,4 Prozentpunkte niedrigerer HbA1c-Wert gemessen. Am Ende der Studie wurden allerdings wieder ähnliche HbA1c-Werte erhoben. In der Sitagliptin-Gruppe war seltener eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie oder die Einleitung von Insulin notwendig. Bei den unerwünschten Effekten der jeweiligen Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Medikation und Placebo. Insbesondere konnte kein höheres Risiko für Pankreatitis, Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund eines HI in der mit Sitagliptin behandelten Gruppe demonstriert werden (73).

3.3.1.1 Genderaspekte der TECOS-Studie

Im Manuskript der Publikation werden keine Baseline-Charakteristika der Kohorte angegeben. Insofern ist aus der Publikation auch nicht herauszulesen, wie viele Frauen in die Studie eingeschlossen wurden. Dem Supplemental-Teil kann entnommen werden, dass 29,3% Frauen waren. Detaillierte genderspezifische Subgruppenanalysen gehen aus der Vollpublikation nicht hervor (73).

Im Jahr 2018, also 3 Jahre nach Veröffentlichung der Daten zum primären Endpunkt, hat die TECOS Forschungsgruppe eine Subgruppenanalyse publiziert, die unter anderem genderspezifische Unterschiede der TECOS-Studie beleuchteten (89). 4308 (29,2%) Frauen und 10416 (70,8%) Männer waren an der Studie beteiligt. In dieser wird beschrieben, dass der primäre Endpunkt bei 9,7% der weiblichen und 12,3% der männlichen Studienteilnehmer*innen auftrat und auch die einzelnen Events des MACE, separat ausgewertet, bei Frauen seltener auftraten.

Dieses Ergebnis war statistisch signifikant, was lediglich bedeutet, dass in der Gesamtpopulation, unabhängig von der Therapie (Sitagliptin oder Placebo), ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Events dem männlichen Geschlecht zuzuordnen sind. Dieses Ergebnis konnte nicht durch das Alter erklärt werden, da Frauen im

Schnitt etwas älter waren als Männer (66 vs. 65 Jahre; $p < 0,0001$); die Diabetesdauer war mit durchschnittlich 10 Jahren in beiden Gruppen ebenfalls gleich.

Männer hatten zur Baseline als Begleitdiagnose zu einem signifikant größeren Prozentsatz bereits eine koronare Herzerkrankung im Vergleich zu Frauen (79,3% vs. 61,3%; $p < 0,0001$). Im Gegenzug dazu hatten Frauen im Vergleich zu Männern statistisch signifikant höhere Raten an zerebrovaskulären Erkrankungen (31,2% vs. 21,7%; $p < 0,0001$), pAVK (20,6% vs. 14,9%; $p < 0,0001$) und HI (21,8% vs. 16,4%; $p < 0,0001$) zu Studienbeginn. Frauen zeigten zudem zur Baseline einen höheren BMI, höhere Blutdruckwerte, höheres Gesamtcholesterin und eine schlechtere Nierenfunktion, rauchten jedoch zu einem niedrigeren Prozentsatz.

Bei der Intensivierung der Therapie oder Einleitung einer Insulintherapie im Verlauf der Studie, zeigte sich kein geschlechterspezifischer Unterschied, ebenso wie im Auftreten von Hypoglykämien. Frauen waren über den Zeitraum der Beobachtung seltener von akutem Nierenversagen oder Krebs betroffen (89).

3.3.2 SAVOR-TIMI 53-Studie: Saxagliptin und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit T2DM

In diese randomisierte, doppel-blinde und placebo-kontrollierte Studie, wurden Personen mit T2DM, einem HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 12,0% und einer etablierten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mehreren Risikofaktoren, eingeschlossen. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung zu 5 mg Saxagliptin oder Placebo. Bei Vorliegen einer $GFR \leq 50$ ml/min wurde die Dosis auf 2,5 mg Saxagliptin reduziert. Insgesamt wurden 16492 Teilnehmer*innen in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Follow-up betrug 2,1 Jahre. Eine vorbestandene Therapie zur Blutzuckersenkung wurde beibehalten. Der kombinierte Endpunkt bestand aus dem 3-Punkt MACE. Des Weiteren wurden sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (MACE, Hospitalisierung durch HI, Koronare-Revaskularisation oder instabile Angina Pectoris) festgelegt (71).

In der Saxagliptin-Gruppe traten insgesamt bei 613 (7,3%) Proband*innen kardiovaskuläre Ereignisse auf. In der Placebo-Gruppe bei 609 (7,2%). Weitere Ergebnisse lauten:

- Tod durch CVD (3,2% vs. 2,9%; $p=0,72$)
- Gesamtmortalität (4,9% vs. 4,2%; $p=0,15$)
- MI (3,2% vs. 3,4%; $p=0,52$)
- Ischämischer Schlaganfall (1,9% vs. 1,7%; $p=0,38$) (71)

Die Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Saxagliptin im Vergleich zu Placebo bezogen auf die kardiovaskuläre Sicherheit konnte bestätigt werden (71).

3.3.2.1 Genderaspekte der SAVOR-TIMI 53-Studie

Aus der Publikation geht hervor, dass insgesamt 5455 (33,1%) Frauen in die Studie eingeschlossen wurden. 11037 (66,9%) waren demnach männlichen Geschlechts (71). Weiterführende Analysen zum Thema Genderaspekte wurden nicht durchgeführt. Daher kann hier nicht näher darauf eingegangen werden.

3.3.3 CARMELINA-Studie: Effekte von Linagliptin vs. Placebo auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit T2DM und einem hohen kardiovaskulären und renalen Risiko

Die CARMELINA-Studie war randomisiert, doppel-blind, multizentrisch und placebo-kontrolliert. Untersucht wurde die Sicherheit von Linagliptin auf Personen mit T2DM mit einem HbA1c-Wert zwischen 6,5% und 10%, sowie einem hohen kardiovaskulären und renalen Risiko. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung mit 5 mg Linagliptin vs. Placebo. Insgesamt wurden 6979 Proband*innen in die Studie eingeschlossen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 2,2 Jahre. Vorbestandene blutzuckersenkende Standardtherapien konnten beibehalten werden. Der Endpunkt bestand aus dem 3-Punkt-MACE. Wobei das originale Protokoll einen 4-Punkt MACE (kardiovaskulären Tod, nicht-fataler MI, nicht-fataler Schlaganfall oder

Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris) vorsah, dies wurde 2016 geändert (74).

In der Linagliptin-Gruppe traten bei insgesamt 434 (12,4%) Proband*innen, in der Placebo-Gruppe bei 420 (12,1%) kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dies ergibt einen Inzidenzunterschied von 0,13 pro 100 PY. Es zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Linagliptin in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit im Vergleich zu Placebo. Weitere Ergebnisse lauten wie folgt:

- Tod durch CVD (6,3% vs. 6,5%)
- Gesamtmortalität (10,5% vs. 10,7%)
- nicht-fataler MI (4,4% vs. 3,8%)
- nicht-fataler Schlaganfall (1,7% vs. 1,8%) (74).

Die Ausgangs-HbA1c-Werte beider Gruppen waren vergleichbar. 12 Wochen nach Studienbeginn konnte jedoch ein um 0,51% niedrigerer HbA1c-Wert in der mit Linagliptin behandelten Gruppe festgestellt werden. Durchschnittlich zeigte sich während der Studie ein um 0,36% niedrigerer HbA1c-Wert in der Linagliptin-Gruppe. In selbiger war eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie außerdem seltener notwendig. Bei den unerwünschten Effekten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu beobachten (74).

3.3.3.1 Genderaspekte der CARMELINA-Studie

Insgesamt wurden 2589 (37,1%) Frauen und 4390 (62,9%) Männer in die Studie eingeschlossen. Die Zahl der Frauen ist der Tabelle der Baseline-Charakteristika zu entnehmen, die der Männer kann berechnet werden (74). Weitere genderspezifische Daten wurden nicht gefunden.

3.3.4 EXAMINE-Studie: Alogliptin nach akutem Koronarsyndrom bei Patient*innen mit T2DM

Bei der EXAMINE-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische und placebo-kontrollierte Studie. Untersucht wurde die Sicherheit

von Alogliptin auf Personen mit T2DM mit HbA1c-Werten zwischen 6,5% und 11%, sowie einem akuten Koronarsyndrom in der rezenteren Krankengeschichte (innerhalb der letzten 15-90 Tagen). Es erfolgte eine 1:1:1:1 Randomisierung zu 25 mg Alogliptin, 12,5 mg Alogliptin, 6,25 mg Alogliptin (je nach GFR) oder Placebo. Insgesamt wurden 5380 Proband*innen in die Studie, mit einem mittleren Follow-up von 18 Monaten, eingeschlossen. Eine zuvor bestehende Standardtherapie zur Blutzuckerkontrolle wurde beibehalten. Der kombinierte Endpunkt bestand aus dem 3- Punkt MACE (72).

In der Alogliptin-Gruppe traten bei insgesamt 305 (11,3%) der Teilnehmer*innen, in der Placebo-Gruppe bei 316 (11,8%) kardiovaskuläre Ereignisse auf. Die Nicht-Unterlegenheit (Non-inferiority) von Alogliptin kann im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt werden. Weitere Ergebnisse die gefunden wurden:

- Tod durch CVD (3,3% vs. 4,1%; p=0,10)
- Gesamtmortalität (5,7% vs. 6,5%; p=0,23)
- nicht-fataler MI (6,9% vs. 6,5%; p=0,47)
- nicht-fataler Schlaganfall (1,1% vs. 1,2%; p=0,71) (72).

Bei ähnlichen Ausgangs-HbA1c-Werten zeigte sich am Ende der Therapie ein um 0,33% niedrigerer HbA1c-Wert in der mit Alogliptin behandelten Gruppe. In der Alogliptin-Gruppe war es seltener notwendig die blutzuckersenkende Therapie zu erweitern. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Therapie-Effekte im Gruppenvergleich (72).

3.3.4.1 Genderaspekte der EXAMINE-Studie

Die Baseline-Charakteristika der Studie geben einen Einschluss von 3651 (67,9%) Männern in die Studie an. Rückschließend sind 1729 (32,1%) Frauen eingeschlossen worden. Genderspezifische Subgruppenanalysen gehen aus der Vollpublikation nicht hervor (72).

Im Jahr 2013 wurde die EXAMINE-Studie veröffentlicht, 8 Jahre später (2021), hat die gleiche Gruppe an Forschern eine Subgruppenanalyse publiziert, die

genderspezifische und altersspezifische Unterschiede sowie Unterschiede in der ethnischen Herkunft beleuchteten (90). Der Einfluss diese Charakteristika wurde auf den kardiovaskulären Tod, nicht-fatalen MI oder nicht-fatalen Schlaganfall (3-Punkt MACE) sowie kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer HI (Herzversagen-events (HF-events)) untersucht. Frauen hatten dabei ein um 3% höheres Risiko eines 3-Punkt MACE (p-Wert: 0,763) und ein um 23% höheres Risiko eines HF-events (p-Wert: 0,057) als Männer (90).

Dieses Ergebnis konnte nicht durch das Alter oder die Diabetesdauer erklärt werden. Die weiblichen Probandinnen waren durchschnittlich etwas älter als die männlichen Probanden (63,3 vs. 59,8 Jahre, p-Wert<0,001) und die Diabetesdauer war bei den Frauen im Vergleich um etwa 2 Jahre länger (10,7 vs. 8,4 Jahre, p-Wert<0,001). Männer hatten zur Baseline als Begleitdiagnose zu einem größeren Prozentsatz einen MI im Vergleich zu Frauen (89,9% vs. 83,9%; p-Wert<0.0001) und der Raucheranteil unter den Männern war ebenfalls höher (16,2% vs. 8,2%, p-Wert<0,001). Frauen hatten zu Studienstart im Vergleich zu Männern statistisch signifikant höhere Raten an HI (34,8% vs. 25,5%; p<0.0001), Schlaganfall (7,6% vs. 7,0%; p-Wert≥0,5) und Hypertonie (90,2% vs. 79,7%; p<0.0001). Weiters hatten Frauen zur Baseline einen höheren BMI, ein höheres Gesamtcholesterin und eine schlechtere Nierenfunktion (90).

In den Abbildungen 6 und 7 sind die Geschlechterunterschiede jeweils bezogen auf den 3-Punkt-MACE oder eines HF-events zu sehen.

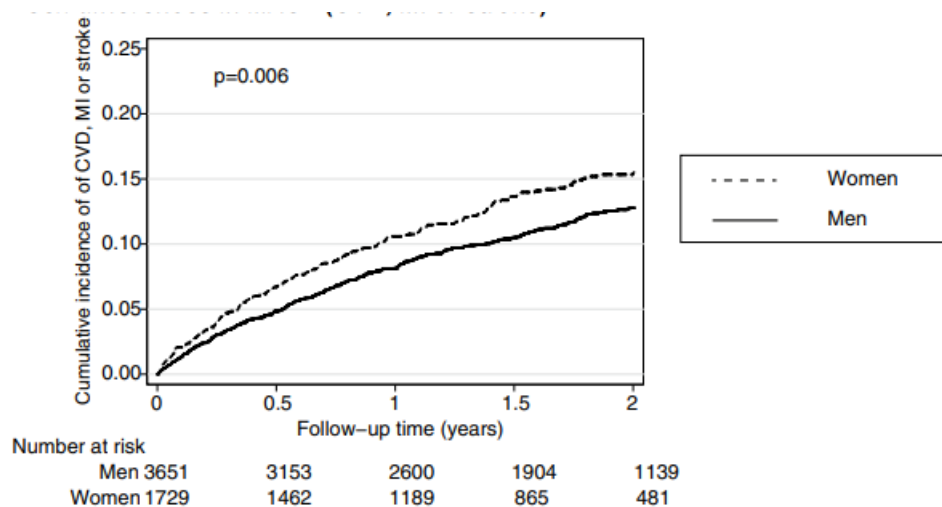


Abbildung 6: Geschlechtsunterschiede im 3-Punkt MACE (90)

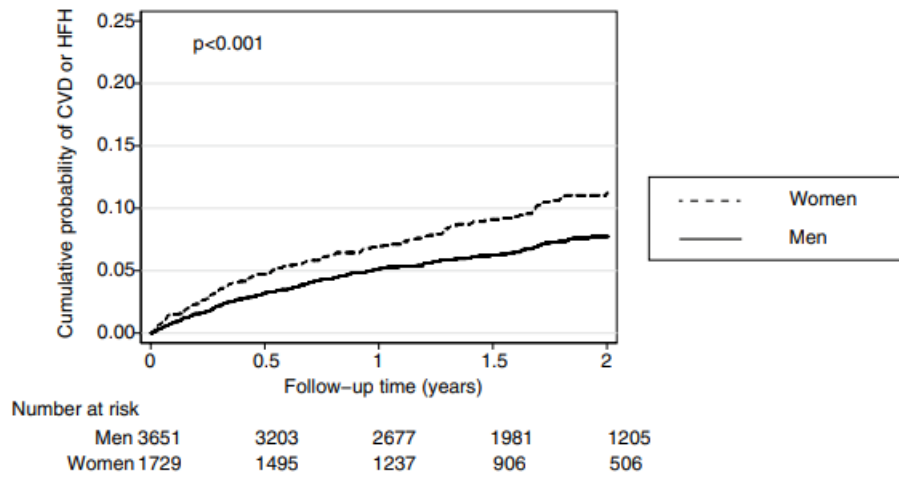


Abbildung 7: Geschlechtsunterschiede in HF-events (90)

In den Tabellen 2-4 sind jeweils übersichtlich die Ergebnisse der placebo-kontrollierten CVOTs dargestellt. Das Hauptaugenmerk liegt in den primären Endpunkten der einzelnen Studien sowie deren geschlechtsspezifischen Aspekten.

Studien zu GLP1-RA	Proband* innen	Geschlechterangabe	Alle Ereignisse	CV-VE	Primärer Endpunkt	CV-Tod	Nicht-fataler MI	Nicht-fataler Schlaganfall	Krankenhausaufenthalt wegen instabiler AP	Gesamt-mortalität
LEADER männlich	6003 (64,3%)	Volltext	910 (15,1%)	7598 (81,3%)	3-Punkt-MACE	497 (5,4%)	598 (6,4%)	336 (3,6%)	246 (2,7%)	828 (8,9%)
LEADER weiblich	3337 (35,7%)	Volltext	392 (11,7%)		1302 (14,0%)					
SUSTAIN-6 männlich	2002 (60,7%)	Volltext	-	2735 (83,0%)	3-Punkt-MACE	64 (3,2%)	80 (4,0%)	45 (2,2%)	49 (1,45%)	122 (3,7%)
SUSTAIN-6 weiblich	1295 (39,3%)	-	-		176 (8,8%)	78 (6,0%)	26 (2,0%)	31 (2,4%)	26 (2,0%)	
PIONEER männlich	2176 (68,4%)	Volltext	-	-	3-Punkt-MACE	45 (1,4%)	68 (2,1%)	28 (0,9%)	18 (0,55%)	68 (2,1%)
PIONEER weiblich	1007 (31,6%)	Volltext	-		137 (4,3%)					
ELIXA männlich	4207 (69,3%)	-	-	6068 (100%)	4-Punkt-MACE	314 (5,15%)	531 (8,8%)	127 (2,1%)	21 (0,35%)	434 (7,2%)
ELIXA weiblich	1861 (30,7%)	Volltext	-		805 (13,3%)					
EXSCEL männlich	9149 (62,0%)	-	-	10782 (73,1%)	3-Punkt-MACE	723 (4,9%)	946 (6,45%)	362 (2,45%)	-	1091 (7,4%)
EXSCEL weiblich	5603 (38,0%)	-	-		1744 (11,8%)					
REWIND männlich	5312 (53,7%)	Volltext	-	3114 (31,5%)	3-Punkt-MACE	663 (6,7%)	417 (4,2%)	310 (3,1%)	65 (1,7%)	1128 (11,4%)
REWIND weiblich	4589 (46,3%)	Volltext	-		1257 (12,7%)					

Tabelle 2: Übersichtstabelle der GLP-1-RA der placebo-kontrollierten CVOTs mit Augenmerk auf die primären Endpunkte und geschlechterspezifische Aspekte (75-81). CV-VE: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, un stabile AP: un stabile Angina pectoris

Studien zu SGLT2-Hemmern	Proband* innen	Geschlechterangabe	Alle Ereignisse	CV-VE	Primärer Endpunkt	CV-Tod	Nicht-fataler MI	Nicht-fataler Schlaganfall	Krankenhausaufenthalt wegen instabiler AP	Gesamt-mortalität
CANVAS männlich	6509 (64,2%)	-	64,9/1000 PY	6656 (65,6%)	3-Punkt-MACE	24,4/1000 PY	21,3/1000 PY	15,5/1000 PY	-	36,8/1000 PY
CANVAS weiblich	3633 (35,8%)	Volltext	46,7/1000 PY		58,4/1000 PY					
DECLARE-TIMI-58 männlich	10738 (62,6%)	-	-	6974 (40,7%) (atherosklerotische VE)	3-Punkt-MACE	494 (2,9%)	834 (4,9%)	466 (2,7%)	-	1099 (6,4%)
DECLARE-TIMI-58 weiblich	6422 (37,4%)	Volltext	-		1559 (9,1%)					
EMPAREG männlich	5016 (71,5%)	Volltext	-	-	3-Punkt-MACE	232 (4,6%)	334 (4,9%)	210 (2,9%)	199 (2,8%)	463 (6,6%)
EMPAREG weiblich	2004 (28,5%)	Volltext	-		579 (11,5%)					
VERTIS-CV männlich	5769 (70,0%)	Volltext	-	-	3-Punkt-MACE	525 (6,5%)	458 (5,5%)	235 (2,9%)	-	727 (8,8%)
VERTIS-CV weiblich	2477 (30,0%)	-	-		980 (11,9%)					

Tabelle 3: Übersichtstabelle der SGLT-2-Hemmer der placebo-kontrollierten CVOTs mit Augenmerk auf die primären Endpunkte und geschlechterspezifische Aspekte (82-85). CV-VE: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, unstabiler AP: Angina pectoris

Studien zu DPP4-Hemmern	Proband* innen	Geschlechterangabe	Alle Ereignisse	CV-VE	Primärer Endpunkt	CV-Tod	Nicht-fataler MI	Nicht-fataler Schlaganfall	Krankenhausaufenthalt wegen instabiler AP	Gesamt-mortalität
TECOS männlich	10374 (70,7%)	Supplement	-	10863 (74,0%)	4-Punkt-MACE 4,38/100 PY	1,76/100 PY	1,61/100 PY	0,88/100 PY	0,62/100 PY	2,58/100 PY
TECOS weiblich	4297 (29,3%)	Supplement	-		3,48/100 PY	1,55/100 PY	1,11/100 PY	0,78/100 PY	0,47/100 PY	2,17/100 PY
SAVOR-TIMI-53 männlich	11037 (66,9%)	Volltext	-	-	3-Punkt-MACE 1222 (7,4%)	529 (3,3%)	543 (3,3%)	298 (1,8%)	178 (1,1%)	798 (4,6%)
SAVOR-TIMI-53 weiblich	5455 (33,1%)	Volltext	-							
CARMELINA männlich	4390 (62,9%)	-	-	-	3-Punkt-MACE	446 (6,4%)	286 (4,1%)	122 (1,8%)	90 (1,3%)	740 (10,6%)
CARMELINA weiblich	2589 (37,1%)	Volltext	-			854 (12,2%)				
EXAMINE männlich	3651 (67,9%)	Volltext	-	5380 (100%)	3-Punkt-MACE 392 (10,7%)	200 (3,7%)	360 (6,7%)	61 (1,2%)	1214 (22,6%)	326 (6,1%)
EXAMINE weiblich	1729 (32,1%)	Volltext	-			229 (13,2%)				

Tabelle 4: Übersichtstabelle der DPP-4-Hemmer der placebo-kontrollierten CVOTs mit Augenmerk auf die primären Endpunkte und geschlechterspezifische Aspekte (71-74). CV-VE: kardiovaskuläre Vorerkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, uninstabile AP: Angina pectoris

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Für GLP-1-RA gab es insgesamt 6 Studien:

In den Studien LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER-6 und EXSCEL wurde die nicht-Unterlegenheit des Präparates gegenüber dem Placebo bestätigt. In der ELIXA-Studie wurde gezeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Einnahme von Lixisenatide oder Placebo, bezogen auf die kardiovaskuläre Risikoreduktion, gibt. Zu einer signifikanten Risikoreduktion kam es bei den GLP-1-RA nur bei der Einnahme von Dulaglutide (REWIND-Studie). Ein MACE-Event trat bei Einnahme von Dulaglutide nur in 12% auf, bei einer Einnahme des Placebos kam es in 13,4% zu einem MACE-Event.

Für die SGLT-2-Hemmer wurden 4 Studien genauer untersucht.

Bei einer Anwendung von Canagliflozin (CANVAS-Studie) konnte eine Reduktion bezüglich des Auftretens eines MACE-Events, im Vergleich zu Placebo, gezeigt werden. Bei Einnahme von Canagliflozin hatten 26,9 Personen pro 1000 PY kardiovaskuläre Ereignisse, in der Placebo-Gruppe waren es 31,5 Personen pro 1000 PY. In den anderen drei Studien (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG und VERTIS CV) wurde die nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Placebo auf die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt.

4 Studien wurden für die Gruppe der DPP-4-Hemmer näher untersucht (TECOS, SAVOR-TIMI 53, CARMELINA und EXAMINE):

In allen vier Studien wurde die nicht-Unterlegenheit des Präparates gegenüber dem Placebo in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt.

In Tabelle 5 werden die einzelnen Studien (außer VERTIS CV) nochmals bezogen auf die einzelnen MACE-Ereignisse aufgelistet. Zusätzlich sieht man ihren Einfluss auf die Ereignisse (positiv, gleichbleibend oder negativ).

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		sekundärer Endpunkt ^a					
	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Myokard-Infarkt	Insult	Hosp. wg. Herzinsuffizienz
SAVOR TIMI, Saxagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↑
EXAMINE; Alogliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=
TECOS, Sitagliptin	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=
CARMELINA, Linagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=
ELIXA, Lixisenatid	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=
EXCSEL, Exenatid	= (3-MACE)	=	↓	=	=	=	=
LEADER, Liraglutid	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	=
SUSTAIN-6, Semaglutid s.c.	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=
REWIND, Dulaglutid	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=
PIONEER-6, Semaglutid oral	= (3-MACE)	=	↓	↓	=	=	=
EMPA-REG-OUTCOME, Empagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓
CANVAS, Canagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	=	↓
DECLARE. Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod und	=	=	=	=	=	↓

Tabelle 5: Wirksamkeit der Präparate auf folgende Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, MI, Hospitalisierung aufgrund einer HI (50)

4.2 Geschlechterverteilung

Abgesehen von den Ergebnissen der Studien wurde auch die Geschlechterverteilung jeder einzelnen Studie, und auch der einzelnen Substanzklassen, untersucht.

Die Geschlechterverteilung wurde nicht in jeder Studie angegeben, beziehungsweise wurde in den meisten Studien nur die Anzahl eines Geschlechts explizit beschrieben.

Die genaue Anzahl beider Geschlechter findet man in der Vollpublikation in nur 6 von 14 Studien: LEADER, PINEER-6, REWIND, EMPA-REG, SAVOR-TIMI 53 und EXAMINE. Bei insgesamt 4 von 14 Studien ist nur die Anzahl der weiblichen Teilnehmerinnen im Volltext angegeben. Die der männlichen Teilnehmer muss mit Hilfe der Gesamtteilnehmerzahl berechnet werden. Hierzu gehören folgende Studien: ELIXA, CANVAS, DECLARE-TIMI-58 und CARMELINA.

Die Anzahl der männlichen Teilnehmer wird in 2 von 14 Studien in der Vollpublikation angegeben. Auch hier muss die Anzahl der weiblichen Teilnehmerinnen selbst berechnet werden: SUSTAIN-6 und VERTIS-CV.

In 2 Studien (EXSCEL und TECOS) gibt es in der Vollpublikation keine Angabe zur Anzahl der männlichen oder weiblichen Studienteilnehmer*innen.

In der EXSCEL Studie wird in der Tabelle der Subgruppen die Geschlechterverteilung bezüglich der Präparate verglichen, somit müsste man die genaue Anzahl berechnen. Im Supplemental-Teil wird die genaue Anzahl beider Geschlechter dargestellt.

TECOS hingegen gibt in der Vollpublikation gar keine Möglichkeit auf die Geschlechterverteilung rückzuschließen. Hier ist man auf den Supplemental-Teil angewiesen.

4.2 Subgruppen- und Metaanalysen

Eine große Metaanalyse (87) aus dem Jahr 2020 behandelte das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in Bezug auf das Geschlecht. Die Daten stammen aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA und SGLT-2-Hemmern. Bei jeweils zwei Studien der GLP-1-RA kam es bei Frauen zu einer geringeren Risikoreduktion als bei Männern, zu einer Risikoerhöhung bei Frauen und zu einer höheren Risikoreduktion bei Frauen als bei Männern. In den Studien zu SGLT-2-Hemmern kam es im Schnitt bei Frauen zu einer höheren Risikoreduktion als bei Männern.

Weiters wurden Subgruppenanalysen zu SUSTAIN-6, TECOS und EXAMINE gefunden.

4.3 Problem

Wie man bereits erkennen kann, zeigt sich aus den oben genannten Daten eine gewisse Tendenz, in keiner Studie haben gleich viele Männer wie Frauen mitgemacht. Frauen sind in jeder Studie unterrepräsentiert.

In Abbildung 8 ist die Geschlechterverteilung der Studien der GLP-1-RA aufgelistet. Mit einer Ausnahme (REWIND) sind in jeder Studie deutlich weniger Frauen vertreten.

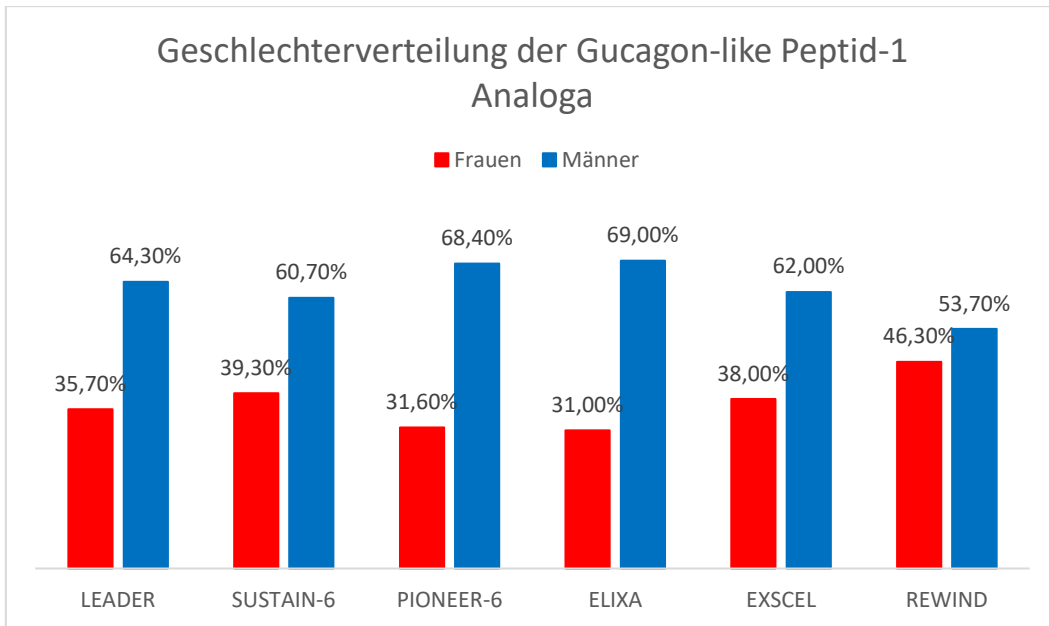


Abbildung 8: Geschlechterverteilung der Glukagon-like Peptid-1 Analoga (75-80)

Auch in der Substanzklasse der SGLT-2-Hemmer sind deutliche Diskrepanzen in der Geschlechterverteilung sichtbar. In Abbildung 9 kann man dies deutlich erkennen.

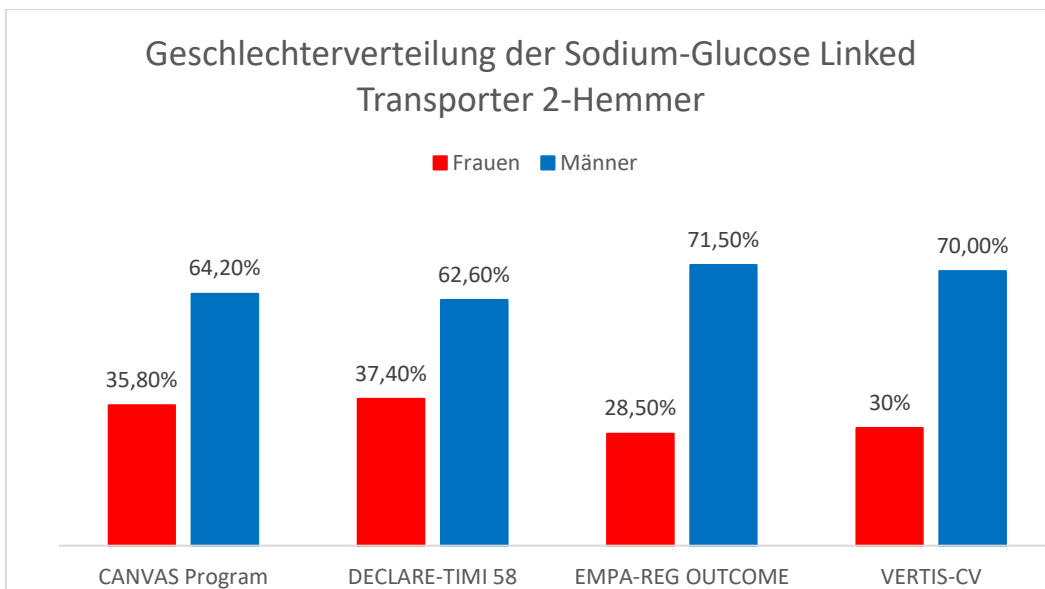


Abbildung 9: Geschlechterverteilung der Sodium-Glucose Linked Transporter 2-Hemmer (82-85)

Auch bei der Gruppe der DPP-4-Hemmer ist keine ausgeglichene Geschlechterverteilung erkennlich, dies wird in Abbildung 10 deutlich.

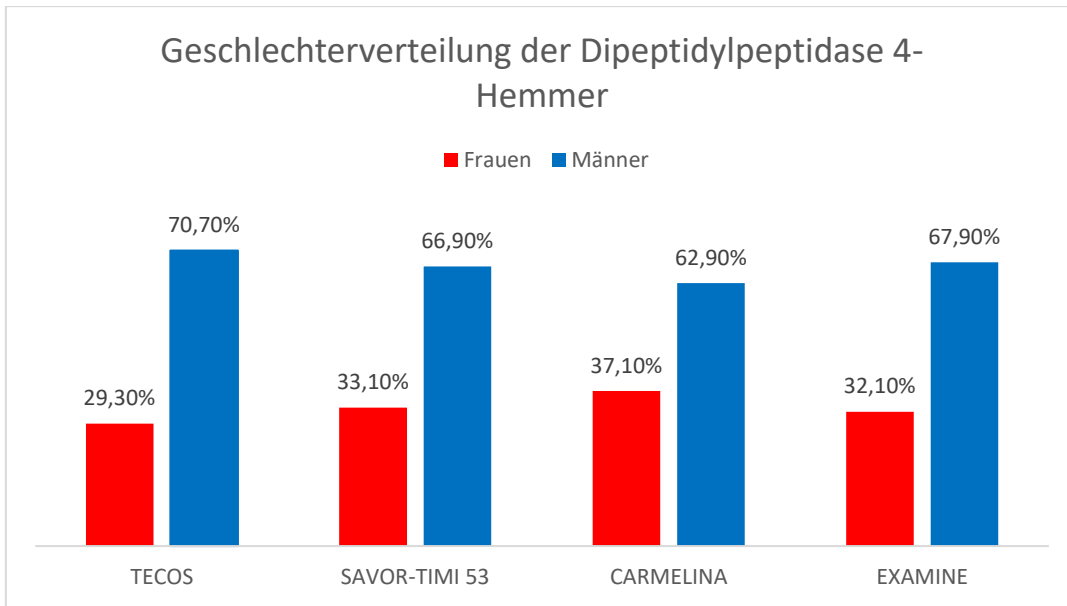


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Dipeptidylpeptidase 4-Hemmer (71-74)

In Abbildung 11 werden alle drei Substanzgruppen und deren Geschlechterverteilung übersichtlich dargestellt.

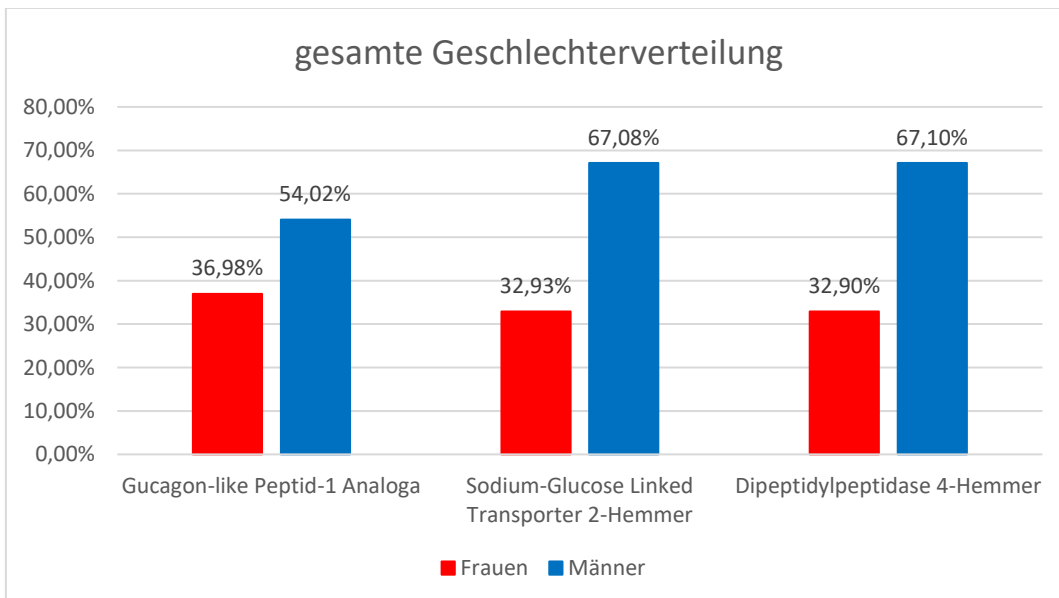


Abbildung 11: Gesamte Geschlechterverteilung (71-80, 82-85)

Weltweit sind kardiovaskuläre Erkrankungen die Hauptursache für die Mortalität bei Frauen (91). Trotzdem sind Frauen immer noch stark Unterrepräsentiert in klinischen Studien. Dies hat allerdings großen Einfluss auf die Evaluierung,

Stratifizierung und die Behandlung von Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen (92).

Häufig wird angenommen, dass bei Frauen die gleichen Mechanismen zu Erkrankungen führen und die Behandlung dieselbe sei wie bei Männern. Daher wurden die Daten von Männern, die in klinischen Studien erforscht wurden, einfach auf das weibliche Geschlecht umgemünzt. Dies entspricht allerdings nicht der Wahrheit (92, 93).

Kardiovaskuläre Erkrankungen präsentieren sich bei Frauen anders und auch ihre Pathophysiologie unterscheidet sich von der der Männer. Frauen leiden häufiger an einer diffusen nicht-obstruktiven KHK mit geringer kardialer Reserve (92, 94). Weiters haben Frauen weniger verkalkte Läsionen, dafür eine höhere Plaque-Dichte. Bei Frauen ist auch der Durchmesser der Koronargefäße kleiner als bei Männern. Das bedeutet, dass bei Frauen bereits wenige Plaques zu einer symptomatischen Stenose führen können (92, 95). Auch die Pharmakokinetik ist zwischen den Geschlechtern unterschiedlich (92, 96).

Männer haben eine 15% größere Bereitschaft an klinischen Studien teilzunehmen als Frauen. Bei Frauen spielen verschiedene Einflüsse, wie zum Beispiel, dass sie weniger Risiken bezüglich ihrer Gesundheit eingehen wollen, dazu (92, 97).

4.4 Fazit

Zusammenfassend zeigt diese Diplomarbeit, dass Frauen in CVOTS numerisch häufig unterrepräsentiert sind und die Ergebnisse in den seltensten Fällen geschlechtsspezifisch angegeben werden. Geschlechtsspezifische Subgruppenanalysen sind selten für Leser verfügbar, wobei davon ausgegangen werden kann, dass diese durchgeführt werden. Der T2DM ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichsten Phänotypen und variablem kardiovaskulären Risiko. Im Sinne der personalisierten Medizin würde sich die Autorin dieser Diplomarbeit wünschen, dass der Fokus der wissenschaftlichen Beobachtungen das Geschlecht detaillierter berücksichtigt. Im Zeitalter der auch zunehmenden Genderdiversität sollte in Zukunft auch eruiert werden, ob Menschen mit gegengeschlechtlichen Therapien oder anderweitigen Erkrankungen des

Sexualhormonhaushalts besonders von einer spezifischen T2DM- Therapie profitieren könnten.

Literaturverzeichnis

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17).
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.
3. Rahelić D. [7TH EDITION OF IDF DIABETES ATLAS--CALL FOR IMMEDIATE ACTION]. *Lijec Vjesn.* 2016;138(1-2):57-8.
4. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):6-15.
5. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104(6):787-94.
6. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(9):81.
7. Winhofer-Stöckl Y, Clodi M, Kautzky-Willer A. Zusammenfassung der Überarbeitungen 2019. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2019;131(1):1-5.
8. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(8):543-51.
9. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345(11):790-7.
10. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36.
11. Killilea T. Long-term consequences of type 2 diabetes mellitus: economic impact on society and managed care. *Am J Manag Care.* 2002;8(16 Suppl):S441-9.
12. Catalan M, Herreras Z, Pinyol M, Sala-Vila A, Amor AJ, de Groot E, et al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(8):742-8.
13. Cardillo C, Campia U, Bryant MB, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus. *Circulation.* 2002;106(14):1783-7.
14. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278-316.
15. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet.* 2008;371(9626):1800-9.

16. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33(2):442-9.
17. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991;87(2):432-8.
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405-12.
19. Beckman JA, Creager MA. Vascular Complications of Diabetes. *Circ Res*. 2016;118(11):1771-85.
20. Nguyen TT, Wang JJ, Wong TY. Retinal vascular changes in pre-diabetes and prehypertension: new findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2708-15.
21. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *Jama*. 2010;304(6):649-56.
22. Blindness caused by diabetes--Massachusetts, 1987-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45(43):937-41.
23. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association and the National Kidney Foundation. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1357-61.
24. Toto RD. Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11 Suppl 3):2-7.
25. Tavakoli M, Mojaddidi M, Fadavi H, Malik RA. Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(3):192-7.
26. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
27. Stirban OA. Akuteffekte von Sildenafil auf die flussabhängige Dilatation und kardiovaskuläre autonome Nervenfunktion bei Männern mit Typ-2-Diabetes-mellitus: eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Cross-over-Studie: Düsseldorf, Univ., Diss., 2008; 2008.
28. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29(7):932-40.
29. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1730-5.

30. Icks A, Claessen H, Morbach S, Glaeske G, Hoffmann F. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients with stroke: survival up to 5 years in a health insurance population cohort in Germany. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1868-75.
31. Lange S, Diehm C, Darius H, Haberl R, Allenberg JR, Pittrow D, et al. High prevalence of peripheral arterial disease but low antiplatelet treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3357-8.
32. Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes: importance of context, evaluation, and classification. *Diabetes Care*. 2010;33(3):683-9.
33. Wing RR, Bond DS, Gendrano IN, 3rd, Wadden T, Bahnson J, Lewis CE, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2937-44.
34. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
35. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2006;295(11):1288-99.
36. Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V. Sex Differences in the Effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: Results from a Population-Based Study in Italy. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:6039356.
37. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2019;4:100025.
38. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57(8):1542-51.
39. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538-46.
40. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*. 2019;62(10):1761-72.
41. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care*. 2007;30(2):354-9.
42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.

43. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(4):226-32.
44. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-90.
45. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
46. Pinho-Gomes AC, Peters SAE, Thomson B, Woodward M. Sex differences in prevalence, treatment and control of cardiovascular risk factors in England. *Heart*. 2020.
47. de Ritter R, de Jong M, Vos RC, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1.
48. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011;54(12):3003-6.
49. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2020;38(1):10-38.
50. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, Fasching P, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):27-38.
51. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348 Pt 3(Pt 3):607-14.
52. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem*. 2000;275(1):223-8.
53. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
54. Zhang CS, Li M, Ma T, Zong Y, Cui J, Feng JW, et al. Metformin Activates AMPK through the Lysosomal Pathway. *Cell Metab*. 2016;24(4):521-2.
55. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1586-93.
56. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(3):429-42.

57. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
58. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:2042018820980225.
59. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-42.
60. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1239-46.
61. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102.
62. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1233-41.
63. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72.
64. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;91(2):733-94.
65. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59.
66. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6).
67. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)--role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept*. 1999;85(1):9-24.
68. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(4):479-86.
69. Seufert J. Kardiovaskuläre Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus. *Dtsch Arztebl International*. 2006;103(14):A-934.
70. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2017;41(1):14-31.
71. 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.

72. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
73. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
74. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(1):69-79.
75. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
76. 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.
77. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
78. 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.
79. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
80. 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.
81. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-29.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35.

86. Isaacsohn JL, Khodadad TA, Soldano-Noble C, Vest JD. The challenges of conducting clinical endpoint studies. *Current Atherosclerosis Reports*. 2003;5(1):11-4.
87. Singh AK, Singh R. Gender difference in cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):181-7.
88. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):73.
89. Alfredsson J, Green JB, Stevens SR, Reed SD, Armstrong PW, Angelyn Bethel M, et al. Sex differences in management and outcomes of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: A report from TECOS. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(10):2379-88.
90. Rossello X, Ferreira JP, Caimari F, Lamiral Z, Sharma A, Mehta C, et al. Influence of sex, age and race on coronary and heart failure events in patients with diabetes and post-acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(10):1612-24.
91. Solimene MC. Coronary Heart Disease in Women: A Challenge for the 21st Century. *Clinics*. 2010;65(1):99-106.
92. Tobb K, Kocher M, Bullock-Palmer RP. Underrepresentation of women in cardiovascular trials- it is time to shatter this glass ceiling. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2022;13:100109.
93. Public Partnerships for a Vision for Women's Health Research in 2020. *Journal of Women's Health*. 2010;19(9):1603-7.
94. Taqueti VR. Sex Differences in the Coronary System. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:257-78.
95. Shaw LJ, Min JK, Nasir K, Xie JX, Berman DS, Miedema MD, et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *European Heart Journal*. 2018;39(41):3727-35.
96. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *European Heart Journal*. 2015;36(40):2677-80.
97. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *The Lancet*. 2019;394(10205):1254-63.