Que savoir sur les nouveaux traitements?

# Le diabète en 2016

**Andrea Orecchio, François R. Jornayvaz**

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Nous sommes aujourd'hui témoins d'une évolution rapide dans le traitement du diabète type 2, de nombreuses molécules augmentent les possibilités thérapeutiques: les médicaments agissant sur le système des incrétines, les inhibiteurs de la réabsorption rénale du glucose, ainsi que de nouvelles insulines. Le renforcement de l'arsenal médicamenteux devrait permettre à nos patients d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.

## Introduction

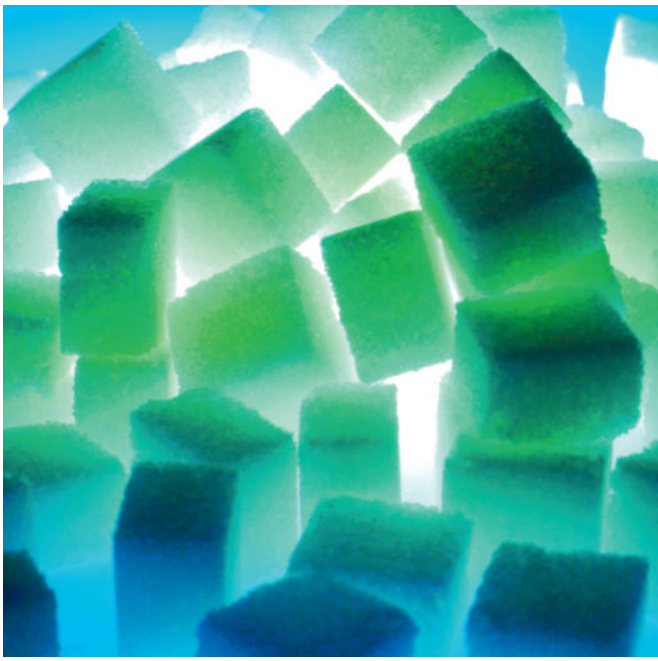
Malgré une évolution continue de la recherche sur le diabète sucré, nous assistons à une augmentation de l'incidence et de la prévalence du diabète de type 2, avec la sombre prévision d'arriver, en 2040, à 640 millions de personnes atteintes [1], et l'évidence d'un contrôle glycémique insatisfaisant chez la moitié des patients traités.

De nombreux agents antidiabétiques sont apparus récemment sur le marché, mais cela rend le choix plus complexe notamment pour les médecins de premier recours, ce qui risque d'augmenter l'inertie thérapeutique et une prise en charge moins efficace du diabète.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les nouveaux antidiabétiques et d'aider le praticien à choisir au quotidien pour un patient donné parmi ces différentes molécules.

Les nouvelles recommandations de l'*American Diabetes Association (ADA)* et l'*European Association for the Study of Diabetes (EASD)* publiées en 2015 et reprises de manière identiques en 2016 soulignent la nécessité de la personnalisation du traitement antidiabétique en mettant l'accent sur l'unicité de chaque patient, en considérant notamment ses comorbidités, son risque d'hypoglycémie, son risque de prise pondérale ou ses ressources financières [2, 3]. Par exemple, nous aurons plutôt tendance à favoriser une $HbA_{1c}$ cible inférieure à 7,0% avec un traitement plus agressif chez les jeunes, et une attitude plus modérée vers les patients multimorbides avec une espérance de vie réduite et un risque accru d'hypoglycémie [2]. En termes de choix médicamenteux, le pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2 reste la metformine [3]. Ensuite, le praticien a le choix entre de nombreux antidiabétiques (fig. 1) et il convient donc d'individualiser la prise en charge médicamenteuse selon le profil du patient.

Andrea Orecchio



## Les différents antidiabétiques

Le tableau 1 offre un aperçu des différents antidiabétiques. La metformine, les sulfonylurées, les glinides et les inhibiteurs de l'α-glucosidase ne seront pas discutés ici car ils sont d'anciennes molécules bien connues du praticien. A noter que les inhibiteurs de l'α-glucosidase sont relativement peu utilisés en raison de leurs importants effets indésirables digestifs.

## Inhibiteurs DPP-4

Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) font partie, avec les analogues du glucagon-like peptide-1

**Figure 1:** Recommandations ADA/EASD pour la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2, adapté de [3].

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1re étape** | **Modification du style de vie + monothérapie:** | | | **Metformine** | | |
| Efficacité | | | | élevée | | |
| Risque d'hypoglycémie | | | | faible | | |
| Effet sur poids | | | | neutre/perte pondérale | | |
| Effets indésirables | | | | gastro-intestinaux/acidose lactique | | |
| Coût | | | | faible | | |
| | **Si $HbA_{1c}$ cible n'est pas atteinte après 3 mois passer à l'étape 2 (bithérapie).** | | | | | |
| **2e étape** | **Modification du style de vie + bithérapie:** | | | **Metformine +** | | |
| | **Sulfonylurée** | **Inhibiteur SGLT-2** | **Inhibiteur DPP-4** | **Analogue GLP-1** | **Thiazolidinedione** | **Insuline** |
| Efficacité | élevée | intermédiaire | intermédiaire | élevée | élevée | la plus élevée |
| Risque d'hypoglycémie | haut | faible | faible | faible | faible | haut |
| Effet sur poids | prise pondérale | perte pondérale | neutre | perte pondérale | prise pondérale | prise pondérale |
| Effets indésirables | hypoglycémie | infections génitourinaire/ déshydratation | rares | gastro-intestinaux | œdème/insuffisance cardiaque/fractures | hypoglycémie |
| Coût | faible | élevé | élevé | élevé | faible | variable |
| | **Si $HbA_{1c}$ cible n'est pas atteinte après 3 mois passer à l'étape 3 (trithérapie).** | | | | | |
| **3e étape** | **Modification du style de vie + trithérapie:** | | | **Bithérapie +** | | |
| | Inhibiteur SGLT-2 ou | Inhibiteur DPP-4 ou | Analogue GLP-1 ou | Thiazolidinedione ou | Insuline ou | Sulfonylurée |
| | **Si $HbA_{1c}$ cible n'est pas atteinte après 3 mois passer à l'étape 4.** | | | | | |
| **4e étape** | **Modification du style de vie + metformine + multiples injections:** | | | | | |
| | Insuline basale | | Insuline aux repas | | Analogue GLP-1 | |

Abréviations: ADA = American Diabetes Association, EASD = European Association for the Study of Diabetes, SGLT-2 = Sodium-glucose co-transporteurs 2, DPP-4 = Dipeptidyl-peptidase-4, GLP-1 = Glucagon-like- peptide-1.

(GLP-1), des médicaments agissant sur le système incrétine. Les incrétines, dont le GLP-1 et le glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), sont respectivement produites par les cellules entéroendocrines de type L et de type K de l'intestin, en réponse aux repas. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline, réduit la vidange gastrique, et inhibe la sécrétion de glucagon et la néoglucogenèse. L'action des incrétines chez les sujets diabétiques est fortement réduite. Les incrétines ont une demi-vie d'environ 2 minutes, car elles sont rapidement dégradées par la DPP-4. L'inhibition de la DPP-4 permet donc d'augmenter la concentration du GLP-1 endogène.

Les inhibiteurs DPP-4 ont une puissance modeste en ce qui concerne la réduction de l'$HbA_{1c}$, si utilisés en monothérapie, avec une diminution attendue d'environ 0,4–0,5% selon les études. En association avec d'autres médicaments antidiabétiques, notamment la metformine, la réduction peut remonter jusqu'à 0,65–1,1%. Le risque d'hypoglycémie est minime, car l'action des inhibiteurs DPP-4 est dépendante du glucose. L'effet sur le poids corporel est neutre. Les inhibiteurs DPP-4 doivent être adaptés à la fonction rénale (car ayant une excrétion principalement rénale), sauf la linagliptine (élimination biliaire).

Sur le plan de la sécurité cardiovasculaire, trois molécules ont fait l'objet d'études cliniques jusqu'à présent: la saxagliptine (SAVOR-TIMI 53) [4], l'alogliptine (EXAMINE) [5] et la sitagliptine (TECOS) [6]. Ces trois études

**Tableau 1:** Propriétés des nouveaux antidiabétiques disponibles pour le traitement du diabète de type 2. Adapté de [3].

| Classe | Composé(s) | Mécanisme(s) cellulaire(s) | Action(s) physiologique(s) primaire(s) | Avantages | Désavantages |
|---|---|---|---|---|---|
| Inhibiteurs DPP-4 | – sitagliptine<br>– vildagliptine<br>– saxagliptine<br>– linagliptine<br>– alogliptine | Inhibe l'activité de la DPP-4, augmentation des concentrations postprandiales d'incrétines (GLP-1, GIP) | – ↑ Sécrétion d'insuline (glucose-dépendant)<br>– ↓ Sécrétion du glucagon (glucose-dépendant) | – Pas d'hypoglycémie<br>– Bien toléré | – Œdème veineux/urticaire et autres effets dermatologiques immunitaires<br>– ↑ Hospitalisations pour insuffisance cardiaque (saxagliptine) |
| Inhibiteurs SGLT-2 | – canagliflozine<br>– dapagliflozine<br>– empagliflozine | Inhibe le SGLT-2 dans le néphron proximal | – Bloque la réabsorption du glucose par le rein, et augmente la glucosurie | – Pas d'hypoglycémie<br>– ↓ Poids<br>– ↓ Tension artérielle<br>– ↓ Mortalité CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque (empagliflozine)<br>– Efficace dans toutes les étapes du T2DM | – Infections urogénitales<br>– Polyurie<br>– Hypovolémie/hypotension/étourdissement<br>– ↑ LDL-C<br>– ↑ Créatinine (transitoire)<br>– ↑ Kaliémie (canagliflozine)?<br>– Atteinte osseuse (canagliflozine, dapagliflozine)? |
| Analogues du GLP-1 | – exénatide<br>– exénatide à libération prolongée<br>– liraglutide<br>– dulaglutide<br>– lixisénatide | Active les récepteurs GLP-1 | – ↑ Sécrétion d'insuline (glucose-dépendant)<br>– ↓ Sécrétion du glucagon (glucose-dépendant)<br>– Ralentit la vidange gastrique<br>– ↑ Satiété | – Pas d'hypoglycémie<br>– ↓ Poids<br>– ↓ Glucose postprandial<br>– Injection hebdomadaire (exénatide à libération prolongée, dulaglutide) | – Effets secondaires gastro-intestinaux (nausées/vomissements/diarrhée)<br>– ↑ Fréquence cardiaque<br>– Hyperplasie des cellules C/tumeurs médullaires de la thyroïde chez les animaux<br>– Injections<br>– Enseignement nécessaire |
| Insulines | – Analogues à action rapide<br>• lispro<br>• aspart<br>• glulisine<br>– Action de durée moyenne<br>• NPH<br>– Analogues de longue durée d'action<br>• glargine (U100, U300)<br>• détémir<br>• dégludec<br>• insulines pré-mélangées (plusieurs types) | Active les récepteurs de l'insuline | – ↑ Captation périphérique du glucose<br>– ↓ Production hépatique de glucose | – Théoriquement efficacité illimitée<br>– ↓ Risque microvasculaire (UKPDS) | – Hypoglycémie<br>– Prise de poids<br>– Effets mitogènes?<br>– Injections<br>– Réticence des patients/médecins<br>– Enseignement nécessaire |

Abréviations: DPP-4 = Dipeptidyl-peptidase-4, SGLT-2 = Sodium-glucose co-transporteurs 2, GLP-1 = Glucagon-like-peptide-1, GIP = Glucose-dependant insulinotropic polypeptide, CV = Cardiovasculaire, T2DM = Diabète de type 2, UKPDS = UK prospective diabetes study, LDL-C = LDL cholestérol.

n'ont pas montré de différences significatives entre les groupes placebo et les molécules étudiées, pour ce qui concerne les issues primaires (événements cardiovasculaires majeurs). Toutefois, la saxagliptine a montré une augmentation significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (3,5 vs 2,8%, RR +27%). De plus, la *Food and Drug Administration (FDA)* a récemment publié une alerte pour l'alogliptine qui semble aussi présenter un risque d'insuffisance cardiaque. Dès lors, la saxaglitpine et l'alogliptine ne représentent donc vraisemblablement pas un choix judicieux chez les patients connus pour insuffisance cardiaque. D'autres études sont en attente pour la linagliptine, alors que la vildagliptine n'a pas fait l'objet d'une étude de sécurité cardiovasculaire.

Une augmentation potentielle du risque de pancréatite aiguë reste à ce jour controversé pour les inhibiteurs DPP-4. Nous préférons donc éviter ce type de traitement chez les patients ayant eu une pancréatite (quelle qu'en soit l'étiologie), jusqu'à l'apparition de nouvelles données.

Des inhibiteurs DPP-4 de longue durée d'action, telle la trelagliptine, qui a été licenciée au Japon en 2015, sont en attente.

Les inhibiteurs DPP-4 sont donc une classe thérapeutique intéressante lorsqu'on souhaite éviter les hypoglycémies et la prise pondérale. De plus, comme cette classe médicamenteuse est utilisable dans l'insuffisance rénale, cela représente un avantage, notamment chez les patients âgés.

## Analogues du GLP-1

Les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sont injectables (sous-cutané), et ont une action plus prononcée que les inhibiteurs DPP-4 sur la réduction d'$HbA_{1c}$ (réduction de 0,95–1,9%). Ils présentent un bas risque d'hypoglycémie en raison de leur action dépendante du glucose. Les analogues du GLP-1 ont un effet favorable sur le poids. Les effets secondaires principaux sont surtout gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements et troubles du transit, qui sont dose-dépendants et généralement régressent après les 2–3 premières semaines d'utilisation.

A noter qu'au moment de leur initiation, les patients doivent avoir un index de masse corporelle (IMC) d'au moins 28 kg/m$^2$ pour prise en charge assécurologique.

Les analogues du GLP-1 actuellement disponibles en Suisse se différencient par leur durée d'action, avec des préparations à courte durée d'action (exenatide 2×/j, lixisenatide 1×/j; cette dernière molécule est attendue prochainement sur le marché suisse) et des préparations à longue durée d'action (liraglutide 1×/j, dulaglutide 1×/sem, exenatide LAR 1×/sem). Les mécanismes d'action sont un peu différents entre produits à courte durée versus longue durée d'action: en général, les molécules à courte durée d'action ralentissent la vidange gastrique, limitant l'absorption des glucides, et en conséquence l'excursion glycémique postprandiale. Les molécules à longue durée d'action entraînent en général un effet hypoglycémiant prolongé, résultant en un meilleur profil à jeun et entre les repas. D'autres préparations à longue durée d'action, comme le semaglutide et le taspoglutide, sont actuellement en cours d'étude.

Sur le plan de la sécurité cardiovasculaire, le lixisenatide est actuellement le seul analogue du GLP-1 dont l'étude est publiée. L'étude ELIXA a randomisé 6068 patients dans un groupe placebo et un groupe traité par lixisenatide. Les résultats n'ont pas montré de différences entre les deux groupes pour la survenue de l'issue primaire (4 points «major adverse cardiovascular events [MACE]»: mortalité cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque). D'autres études de sécurité cardiovasculaire sont actuellement en cours pour les autres analogues du GLP-1, notamment LEADER (liraglutide), EXSCEL (exenatide LAR), REWIND (dulaglutide). Un communiqué de presse de Novo Nordisk mentionne que le liraglutide apporte un bénéfice cardiovasculaire significatif. L'étude LEADER sera présentée à La Nouvelle-Orléans au congrès de l'ADA en juin.

L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est en principe pas recommandée chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (eGFR <30 ml/min/1,73 m$^2$).

La combinaison des analogues du GLP-1 peut se faire avec d'autres antidiabétiques, sauf les inhibiteurs DPP-4 (car cela ne fait pas de sens physiologique), ni les inhibiteurs SGLT-2 (études en cours, pas de remboursement pour l'instant, mais la demande peut être faite préalablement auprès des caisses). L'association d'un analogue du GLP-1 avec une insuline basale permet souvent de diminuer les besoins en insuline, d'éviter d'instaurer une insuline rapide en cas d'hyperglycémies post-prandiales, et réduit le risque de prise pondérale et d'hypoglycémie. Un stylo combinant analogue du GLP-1 et insuline basale existe déjà, permettant de réduire le nombre d'injections quotidiennes, et d'autres arriveront probablement prochainement sur le marché suisse.

Les analogues du GLP-1 sont donc particulièrement indiqués chez les patients obèses chez lesquels on souhaite obtenir une perte pondérale sans hypoglycémie. Ils représentent une alternative ou un complément à l'insuline basale pour limiter le risque de prise pondérale ou d'hypoglycémies liées à l'insuline.

## Inhibiteurs SGLT-2

La réabsorption du glucose au niveau rénal se fait à 90% dans le tubule proximal, où l'expression des sodium-glucose co-transporteurs 2 (SGLT-2) est la plus élevée. Ces récepteurs sont surexprimés chez les patients diabétiques, causant ainsi une hyperglycémie par excès de réabsorption. Ainsi, les inhibiteurs SGLT-2 causent une augmentation de la glucosurie avec réduction de la glycémie et de l'$HbA_{1c}$ (réduction de 0,5–1% selon les études), mais aussi une réduction du poids corporel (en général 2–3 kg) et de la tension artérielle (environ 3–4 mm Hg). Il s'agit d'une classe médicamenteuse avec un mécanisme d'action indépendant de l'insuline, ne causant donc pas d'hypoglycémies.

Les effets secondaires les plus importants sont représentés par les infections génitales (et plus rarement urinaires), avec un taux de 10–15% chez les femmes et 1–4% chez les hommes (ce sont les hommes circoncis qui ont le plus faible risque d'infection). La plupart des infections a lieu durant les premiers 4 mois de traitement. Ces infections sont en général bénignes et ne récidivent que rarement. L'effet diurétique des inhibiteurs SGLT-2 peut provoquer une polyurie avec une hypovolémie, qui peut se manifester sous forme d'hypotension, vertiges, symptômes posturaux, comme s'il s'agissait d'un diurétique. Il est donc important d'éviter leur utilisation chez des patients âgés ou fragiles, ou sous hautes doses de diurétiques. Par ailleurs, des données préliminaires montrent une potentielle atteinte osseuse pour la canagliflozine et la dapagliflozine, il convient dès lors de suivre l'apparition de nouvelles données à ce sujet. Finalement, des cas d'acidocétose euglycémique ont été décrits, il faut donc éviter ce type de médicaments chez des patients à risque tels que les patients avec troubles de la néoglucogenèse (alcooliques) ou les patients avec faibles apports en hydrates de carbone (diète low-carb…). Par ailleurs, on suspendra le traitement avant une intervention chirurgicale élective.

Une nouvelle marquante dans le domaine de la diabétologie a été la publication de l'étude EMPA-REG OUTCOME, présentée à l'EASD en septembre 2015 [7]. Cette étude de sécurité cardiovasculaire de l'empagliflozine portant sur plus de 7200 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire a montré une réduction de la mortalité globale, de la mortalité cardiovasculaire, ainsi que des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les mécanismes responsables de ces bénéfices cardiovasculaires ne sont pas clairs à l'heure actuelle, mais sont vraisemblablement indépendants du contrôle glycémique. Reste à savoir si ces bénéfices sont dus à un effet de classe (les inhibiteurs SGLT-2), ou s'il s'agit d'un effet propre à l'empagliflozine. Cependant, si ces résultats se confirment pour les autres molécules (étude CANVAS pour la canagliflozine; étude DECLARE-TIMI 58 pour la dapagliflozine), cela pourrait entraîner une modification des guidelines actuelles, avec une utilisation plus précoce des inhibiteurs SGLT-2, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire.

Ainsi, les inhibiteurs SGLT-2 sont une classe thérapeutique à favoriser si l'on souhaite une perte pondérale sans hypoglycémies. Il faut les éviter chez les patients à haut risque d'infection urinaire ou génitale ainsi que chez les patients âgés à risque d'hypovolémie ou de déshydratation. Le futur nous dira si cette classe est à privilégier chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire.

## Insulines

L'insuline est souvent introduite tardivement dans l'évolution du diabète d'un patient, souvent par réticence du patient, mais aussi du médecin, ce qui entraîne parfois un contrôle glycémique suboptimal, avec pour conséquences une augmentation du risque de complications. Cependant, une insulinothérapie bien conduite peut améliorer le contrôle du patient. On peut associer l'insuline à n'importe quel autre antidiabétique. On commence en général par une insuline de longue durée d'action, le soir au coucher (ou éventuellement le matin), type glargine (U100 ou U300), détémir ou dégludec, à la dose de 10 U ou 0,1–0,2 U/kg/jour, que l'on titre par incréments de 2–4 U 1 à 2 fois par semaine afin d'atteindre la cible de glucose à jeun. L'ajout d'insuline rapide pour couvrir les repas est en principe une étape ultérieure qui mène à un risque accru de prise pondérale et d'hypoglycémie. On peut parfois essayer d'introduire un analogue du GLP-1 au lieu de l'insuline prandiale pour minimiser ces effets indésirables. Bien entendu, un diabétologue peut aider le praticien dans ces situations plus complexes de prise en charge. A noter que des insulines plus anciennes type NPH (Neutral Protamine Hagedorn) sont de moins en moins utilisées de par leur plus grand risque d'hypoglycémie et leur variabilité intraindividuelle. Il ne faut pas oublier qu'il faut aussi bien homogénéiser les insulines NPH avant injection (mélange laiteux) en retournant plusieurs fois le stylo. Les insulines mixtes contenant de la lente et de la rapide sont parfois utilisées, mais il faut faire attention d'expliquer au patient quand injecter et de s'assurer de la régularité des repas. De toute manière, une mise sous insuline nécessite un enseignement spécialisé par du personnel qualifié (technique d'injection, autocontrôles, reconnaissance et correction des hypoglycémies…), ce qui permet aussi

Correspondance:
François R. Jornayvaz
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Mont-Paisible 18
CH-1011 Lausanne
francois.jornayvaz[at]chuv.ch

d'optimaliser l'adhérence thérapeutique. Finalement, on fera attention à informer le patient des problèmes inhérents au risque d'hypoglycémie durant la conduite automobile avec de l'insuline ou d'autres médicaments à risque (sulfonylurées, glinides). Les nouvelles directives de la *Société Suisse d'Endocrinologie et Diabétologie (SSED)* se trouvent sur leur site Internet (http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Neue-Auto-Richtlinien_SGED_15-11-24_FR_DEFkorr.pdf).

Ainsi, une mise sous insuline n'est pas anodine et doit faire l'objet d'une discussion avec le patient et d'un enseignement afin d'optimaliser la prise en charge et l'adhérence thérapeutique.

## L'essentiel pour la pratique

- Devant l'épidémie de diabète en constante augmentation, les praticiens sont souvent confrontés aux dilemmes décisionnels dans le choix de la bonne stratégie thérapeutique, chez des patients nouvellement diagnostiqués ou présentant un mauvais contrôle. Le rapport risque/bénéfice d'un traitement antidiabétique plus au moins agressif doit être déterminé pour chaque patient en fonction de l'âge, des comorbidités et du risque d'hypoglycémie.
- Durant la dernière décade, la recherche a porté plusieurs molécules sur le marché. Pourtant, l'explosion commerciale des nouveaux antidiabétiques et une connaissance incomplète de leurs caractéristiques risque paradoxalement d'augmenter l'inertie thérapeutique et par conséquence le risque des complications.
- Les nouvelles molécules appartiennent essentiellement à deux nouvelles classes pharmacologiques: les médicaments agissants sur le système des incrétines (inhibiteurs DPP-4 et analogues GLP-1) et les gliflozines (inhibiteurs SGLT-2). Ces molécules présentent des avantages en termes de perte pondérale (ou neutralité pour les inhibiteurs DPP-4) et minimisation du risque d'hypoglycémie.
- L'insulinothérapie reste encore une option valide et très efficace, pourtant son emploi reste associé à un risque accru d'hypoglycémies et de prise pondérale. Les nouveaux analogues de l'insuline présentent une plus longue durée d'action et un profil plus plat – sans pic d'action, ce qui diminue notamment le risque d'hypoglycémie.

**Remerciements**
L'auteur remercie le Dr Xavier Risse (Médecine générale FMH, Bussigny-près-Lausanne) pour sa relecture critique du manuscrit.

**Disclosure statement**
Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

**Photo de couverture**
© Konstantins Visnevskis | Dreamstime.com

**Références**

1 Group, I.D.F.D.A. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. Diabetes Res Clin Pract. 2015;109(3):461–5.
2 American Diabetes Association. 5. Glycemic Targets. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S39–46.
3 American Diabetes Association. 7. Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S52–9.
4 Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317–26.
5 White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327–35.
6 Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232–42.
7 Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28.