

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

GLP-1-RA im kardiometabolischen Kontinuum // GLP-1-RA in a cardio-metabolic continuum

Wolf JC, Zirlik A, Sourij H

Bonderman D, Niessner A, Auer J

Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2023; 30

(1-2), 30-34

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

GLP-1-RA im kardiometabolischen Kontinuum

J. C. Wolf¹, A. Zirlik², H. Sourij³, D. Bonderman⁴, A. Niessner⁵, J. Auer^{6,7}, K. Huber^{8,9,10}

Kurzfassung: Seit die ersten Glukagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) vor mehr als 15 Jahren vorgestellt wurden, hat sich auf diesem Gebiet einiges hinsichtlich der Wirksamkeit, aber auch der Sicherheit, sowie einiger Unterschiede bei den verfügbaren Substanzen getan. Zusätzlich zu den metabolisch günstigen Effekten dieser Substanzen, wurden weitere Effekte bekannt, die ihren Einsatz über die Therapie des Diabetes mellitus hinaus, insbesondere in der Kardiologie, aber auch in anderen Fachbereichen interessanter werden lassen. Mittlerweile wird für Menschen mit Diabetes mit gleichzeitig bestehender atherosklerotischer Erkrankung oder mit hohem kardiovaskulärem Risiko von nationalen und internationalen Fachgesellschaften weitgehend unabhängig vom HbA_{1c} die Therapie mit einem GLP-1-RA, und/oder SGLT2-Hemmern, empfohlen. Besonders herauszuheben sind hier die

Empfehlungen der „American Diabetes Association“ in ihren Guidelines von 2020, die angeben, dass GLP-1-RA bei hohem kardiovaskulärem Risiko indiziert sind und zwar „regardless of HbA_{1c}“.

Ziel dieses Artikels ist es, einen aktuellen Überblick über den Wirkmechanismus, das Sicherheitsprofil und die derzeitigen klinischen Anwendungsmöglichkeiten von GLP-1-RA zu vermitteln.

Schlüsselwörter: GLP-1-RA, Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid, Exenatid, Lixisenatid, KHK, Diabetes

Abstract: GLP-1-RA in a cardio-metabolic continuum. Since the introduction of the first Glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RA) more than 15 years ago a lot has happened in this field and there have been new developments with regards to efficacy and safety. Besides the established use for

metabolic control, additional effects have been discovered, raising the interest for this drug class also in cardiology and other medical disciplines. Currently, national and international guidelines recommend their use, besides SGLT2 inhibitors, in people with diabetes and established cardiovascular disease. The current American Diabetes Association Guideline 2022 now even recommends their use in patients with high cardiovascular risk “regardless of HbA_{1c}”.

The goal of this article is to present a current update on mechanisms of action, safety profile and current clinical indications of this very interesting and still relatively new family of agonists on the Glucagon like peptide-1 receptor. **J Kardiol 2023; 30 (1–2): 30–4.**

Key words: GLP-1-RA, Liraglutide, Semaglutide, Dulaglutide, Exenatide, Lixisenatide, ASCVD, diabetes

Abkürzungen:

APOE ^{-/-}	Apolipoprotein knock-out
ASCVD	Atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CV	Kardiovaskulär
hsCRP	High-sensitivity C-reactive protein
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	LDL-Cholesterin
PCSK9i	PCSK9-Inhibitor
SGLT2i	Sodium dependent glucose co-transporter 2-Inhibitor

Einleitung

GLP-1 (Glukagon-like Peptid 1) und GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) zählen zu Darmhormonen, die nach der Nahrungsaufnahme von Kohlenhydraten ausgeschüttet werden und die Insulinfreisetzung aus der Bauchspeicheldrüse fördern. Die GLP-1-Bildung erfolgt im Darm (Darmhormon) in den L-Zellen des Ileums und wird durch DPP-4 (Dipeptidylpeptidase) abgebaut, sodass es nur eine kurze Halbwertszeit von 1–2 Minuten besitzt [1] (Abb. 1).

Eingelangt und angenommen am 12.01.2023

Aus der ¹1. Medizinische Abteilung, Kardiologie, Klinik Donaustadt, und Privatklinik Döbling; der ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Graz, Medizinische Universität Graz; dem ³Trials Unit für Interdisziplinäre Metabolische Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz; der ⁴5. Med. Abteilung mit Kardiologie und Aufnahmestation, Klinik Favoriten, Wien; der ⁵Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien; der ⁶Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, St. Josef Krankenhaus Braunau; der ⁷Klinik für Kardiologie, Kepler-Universitätsklinikum Linz; der ⁸3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien; der ⁹Abteilung für Kardiologie, Klinik Hietzing, Wien und der ¹⁰Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien

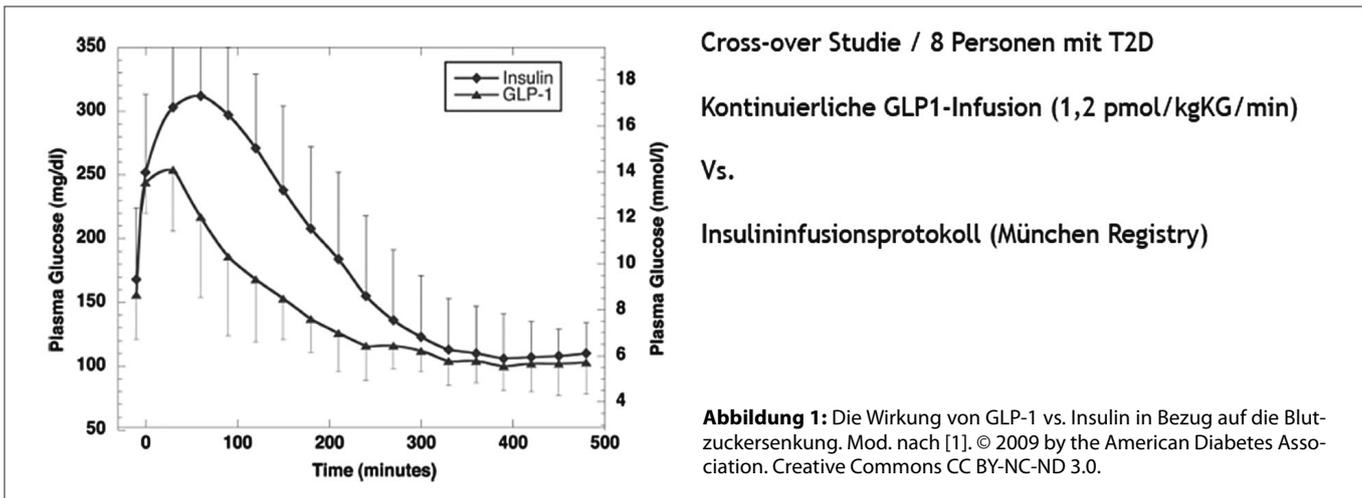
Korrespondenzadresse: OA Dr. Christopher Wolf, 1. Medizinische Abteilung, Kardiologie, Klinik Donaustadt, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: chriswolf@hotmail.com

Die Wirkung von GLP-1 vs. Insulin in Bezug auf die Blutzuckersenkung

GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) werden auch als Inkretinmimetika bezeichnet, die nicht von DPP4 enzymatisch gespalten werden und daher länger wirken. Die Industrie hat inzwischen mehrere GLP-1-RA entwickelt, z. B. Semaglutid (Ozempic®, Wegovy®), Exenatid (Byetta®, Bydureon®), Liraglutid (Victoza®, Saxenda®) und Dulaglutid (Trulicity®).

Dabei weisen die einzelnen GLP-1-RA durchaus Unterschiede auf, z. B. in der gewichtsreduzierenden Potenz. Länger wirkende Substanzen (in der Dosierung für Menschen mit Diabetes) zeigen eine größere Gewichtsreduktion, hier war die Gewichtsreduktion unter Semaglutid in den klinischen Studien am höchsten, wobei auffällig ist, dass sich für die Gewichtsreduktion eine Dosisabhängigkeit zeigte [2]. Aber auch im Hinblick auf die HbA_{1c}-Senkung der verschiedenen GLP-1-RA bestehen Unterschiede. Je nach Substanz und Dosierung sind Senkungen bis zu 2 % im HbA_{1c} möglich [3]. Auch wenn GLP-1-RA selbst ein nur sehr geringes Risiko für Hypoglykämien aufweisen, können natürlich in der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin selten (z. T. auch schwere) Hypoglykämien auftreten.

Aktuell werden GLP-1-RA auch in der Indikation Adipositas untersucht und es zeigen sich Gewichtsreduktionen bis zu 15 % [4], die bei Kombination mit einem Amylin-Agonisten [5] oder einem dualen GIP/GLP-1-RA noch höher ausfallen – Effekte, die den Ergebnissen der bariatrischen Chirurgie nahe kommen [6]. Der Mechanismus der Gewichtsreduktion findet wohl durch eine zentrale Wirkung auf das Sättigungszentrum und Appetitregulation im Gehirn statt, die Magenentleerungsverzögerung spielt bei den langwirksamen GLP-1-RA kaum eine Rolle [4]. Der Wirkmechanismus der Gewichtsreduktion liegt in einer Stimulation von Nervenzellen des Hypothalamus und darüber hinaus einer Reduktion der Kalorienzufuhr bei



Gabe von GLP-1-RA [7]. Ein „Gewöhnungseffekt“ wird eher bei den kurzwirksamen GLP-1-RA beobachtet. Unter höheren Dosierungen von Semaglutid allein (2,4 mg) sind beachtliche Gewichtsreduktionen von bis zu 17 % möglich (STEP-Studien).

■ Nebenwirkungen der GLP-1-RA

Unter GLP-1-RA treten am häufigsten gastrointestinale Nebenwirkungen auf, darunter besonders Übelkeit (ca. 20 % der Patienten, vergleichbar bei den versch. GLP1-RA). Die Übelkeit nimmt im Lauf der Therapie ab. Sie tritt in den ersten 6–12 Wochen am häufigsten auf und dann evtl. wieder bei Dosissteigerung. In den Fachkreisen werden derzeit Ansätze zur Prävention und Therapie der Übelkeit diskutiert [8]. Für die Prävention der Übelkeit ist es wichtig, die Dosis je nach eingesetzter Substanz, wie in Studien untersucht und vorgegeben, zu steigern. Es erscheint auch wesentlich, die Patienten über die mögliche Übelkeit aufzuklären, da dies für die Therapieadhärenz hilfreich ist. Sollte Übelkeit auftreten, ist ein Therapieversuch mit einem gängigen Antiemetikum eine Option, ein spezifisches Antidot zu GLP-1-RA ist nicht verfügbar.

■ Pleiotrope Effekte

Die pleiotropen Effekte der GLP-1-RA sind zahlreich und haben nicht nur positive Effekte auf das Lipidprofil, sie senken auch insbesondere die Triglyceride [9]. Eine neuere Auswertung aus verschiedenen Liraglutid-Studien zeigt auch eine positive Wirkung auf den Blutdruck. Die Blutdrucksenkung wird wahrscheinlich durch die Vasodilatation, die GLP-1-RA bewirken, durch eine erhöhte Ausschüttung von ANP und Natriurese unterstützt [10].

Bezüglich möglicher ungünstiger Effekte der GLP-1-RA, z. B. Erhöhung der Herzfrequenz, ist zu sagen, dass diese keine negativen Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte hatte – das wurde in den Outcome-Studien zu den GLP-1-RA gezeigt [11].

■ CV-Outcome Daten für GLP-1-RA

In der rezenten Meta-Analyse zu den GLP-1-RA von Sattar et al. [11] zeigte sich die Reduktion von MACE, CV-Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, sowie der Gesamtmortalität und der zusammengesetzten nephrologischen Endpunkte (Abb. 2). Dabei

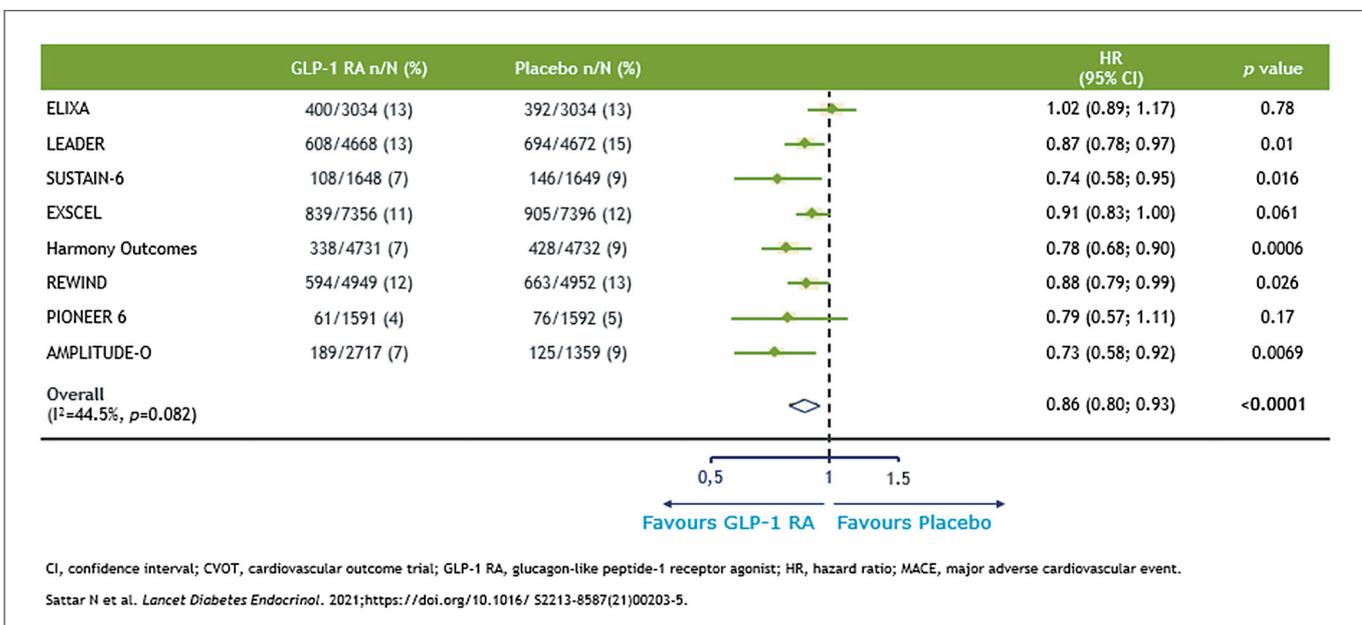


Abbildung 2: Meta-Analyse der GLP-1-RA – Endpunkt 3 Punkte-MACE. Aus [11]. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier.

gilt es zu bedenken, dass die Studien alle auf den Endpunkt MACE gepowert sind und daher die Einzelkomponenten durchaus in verschiedene Richtungen gehen können. In der Meta-Analyse zeigt sich aber ein einheitliches Bild.

■ Konzept der Atherosklerose (AS) – von Risikofaktoren zu CV-Events

Bei der Atherosklerose liegt nach heutigem Verständnis in der Gefäßwand eine generalisierte inflammatorische Erkrankung vor und der Grad dieser vaskulären Inflammation korreliert mit den klinischen Komplikationen [12]. Darüber hinaus gibt es aber auch einen Patienten-Phänotyp mit systemischer Inflammation (z. B. bei viszeraler Adipositas, rheumatoider Arthritis u. ä.), welche wie andere klassische Risikofaktoren (z. B. LDL, Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen) die Gefäßinflammation unterhalten und antreibt. Allerdings ist die Inflammation im Gefäß nicht immer einer systemischen Inflammation gleichzusetzen. Zum Beispiel reduzieren PCSK9i zwar die Plaqueinflammation, nicht jedoch die systemische Inflammation [13].

Mehrere Studien, unter anderem von Ridker et al. [14], unterstützen die Theorie, dass LDL-C eine vaskuläre Inflammation/AS als auslösenden Risikofaktor induziert. Die Inflammation in den Plaques geht zurück bzw. kann reduziert werden, wenn z. B. LDL-C sehr stark reduziert wird. Aggressive Therapien zur Plaque-Stabilisierung, wie etwa die frühzeitige Verordnung von PCSK9i oder Synthesehemmern, ergeben besonders dann Sinn, wenn bereits ein kardiovaskuläres Ereignis stattgefunden hat (d. h. bei Menschen oder Patienten mit sehr hohem Risiko) [14]. Hier gilt der Leitsatz: „The higher the risk, the higher the benefit.“ Die ASTEROID-Studie konnte erstmals den Rückgang der Plaquegröße während eines Zeitraums von 18 Monaten bei einem LDL-C-Wert von < 65 mg/dl demonstrieren. Die Plaqueression selbst geht insgesamt aber, im Gegensatz zum oben beschriebenen Plaqueremodelling, mit Abnahme der Plaqueinflammation eher langsam voran [15].

Andere derzeit erfolgreich untersuchte Substanzen zur Minimierung des Residualrisikos bei systemischer Inflammation sind z. B. Hemmer von IL-1-β i.e. Canakinumab [16] (als Marker

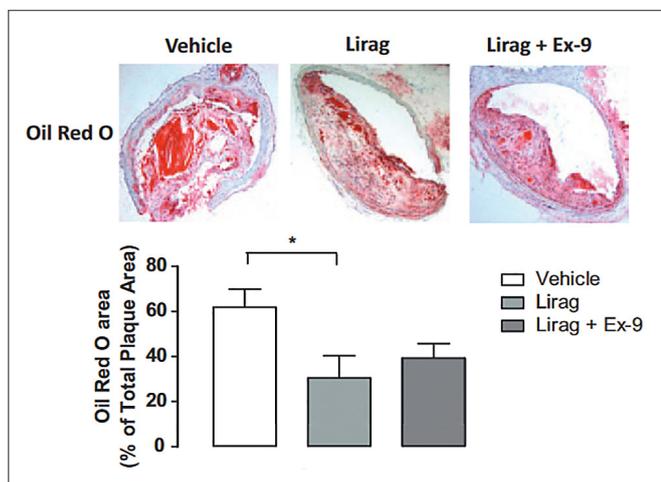


Abbildung 3: Plaque und Atherosklerose – Veränderung durch GLP-1-RA im Mausmodell. Aus [20]. Nachdruck mit Genehmigung von SAGE Publications Ltd.

für systemische Inflammation gilt hier, aber auch sonst meistens, das hsCRP), Colchicin (Meta-Analyse bei CVD-Patienten [17]) und Ziltivekimab als IL-6-Hemmer (IL-6-Antikörper) [18].

In der RESCUE-Studie wurde ein Kollektiv mit CKD und erhöhtem hsCRP gewählt – eine bekannte Hochrisikogruppe – zusätzlich war hier kein Konflikt mit einer evtl. LDL-Therapie, auch unter Statinen, zu erwarten. Die hsCRP-Reduktion war stark mit 77–92 % je nach Dosis und nach 12 Wochen – stärker als unter Canakinumab. Dabei war die Sicherheit in RESCUE sehr gut. Weitere Biomarker, wie z. B. Fibrinogen, Haptoglobin und Lipoprotein(a), wurden auch gesenkt. Hier zeigte sich u. a. nicht nur eine Reduktion von hsCRP, sondern auch anderer Sekundärbiomarker (Lipoprotein(a), Serum-Amyloid, Fibrinogen etc.) [18]. Eine entsprechende Outcome-Studie zu Ziltivekimab rekrutiert derzeit (ZEUS).

■ Einfluss von GLP-1-RA auf die Atherosklerose

GLP-1-RA reduzieren Plaques, vor allem ändert sich die Plaquekomposition in Richtung Stabilität der Plaques [19].

Details zu antiinflammatorischen Effekten am APOE^{-/-}-Mausmodell zeigen eindrucksvoll eine Veränderung des Plaque-Phänotyps. Der GLP-1-RA Liraglutid verhindert die Progression der KHK durch Reduktion der Atherogenese und positive Effekte auf die Plaque-Stabilität und Endothelfunktion [20] (Abb. 3).

■ Antiinflammatorische Effekte der GLP-1-RA

GLP-1-RA reduzieren das hsCRP und auch in der Lunge werden durch GLP-1-RA das Inflammasom und dessen Aktivität reguliert [21]. Wie genau GLP-1-RA das Inflammasom reguliert, ist weitgehend unbekannt, es wird aber anscheinend dessen Aktivierung bei gleichbleibender Produktion seiner Bestandteile gehemmt [22].

Als weiteren Punkt in Bezug auf das Herz, insbesondere die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), zeigte eine Subauswertung der CANTOS-Studie bei Menschen mit HFpEF, dass die generalisierte Inflammation negative Umbauprozesse am Herzen unterhält [23].

Es zeigte sich sogar ein positiver Effekt in der Behandlung der Sepsis und auch ein neuer Therapieansatz bei einer COVID-19-Infektion durch GLP-1-RA ist theoretisch denkbar [24].

■ Einsatz der GLP-1-RA im klinischen Alltag/ Ansätze im Management von metabolisch-kardiovaskulären Patienten

Interdisziplinäres CV-Management als Ziel

Eine Erschwernis bei der Durchführung der GLP-1-RA-Therapie stellen aktuelle Verschreibungsregeln und die Schulung auf das Injektionsgerät dar.

In Pilotprojekten, wie z. B. dem Projekt HerzIntakt™, einem Pilotprojekt der Klinik Schwarzach, welches derzeit auf Akutpatienten beschränkt ist, oder der Grazer Hochrisikoambulanz,

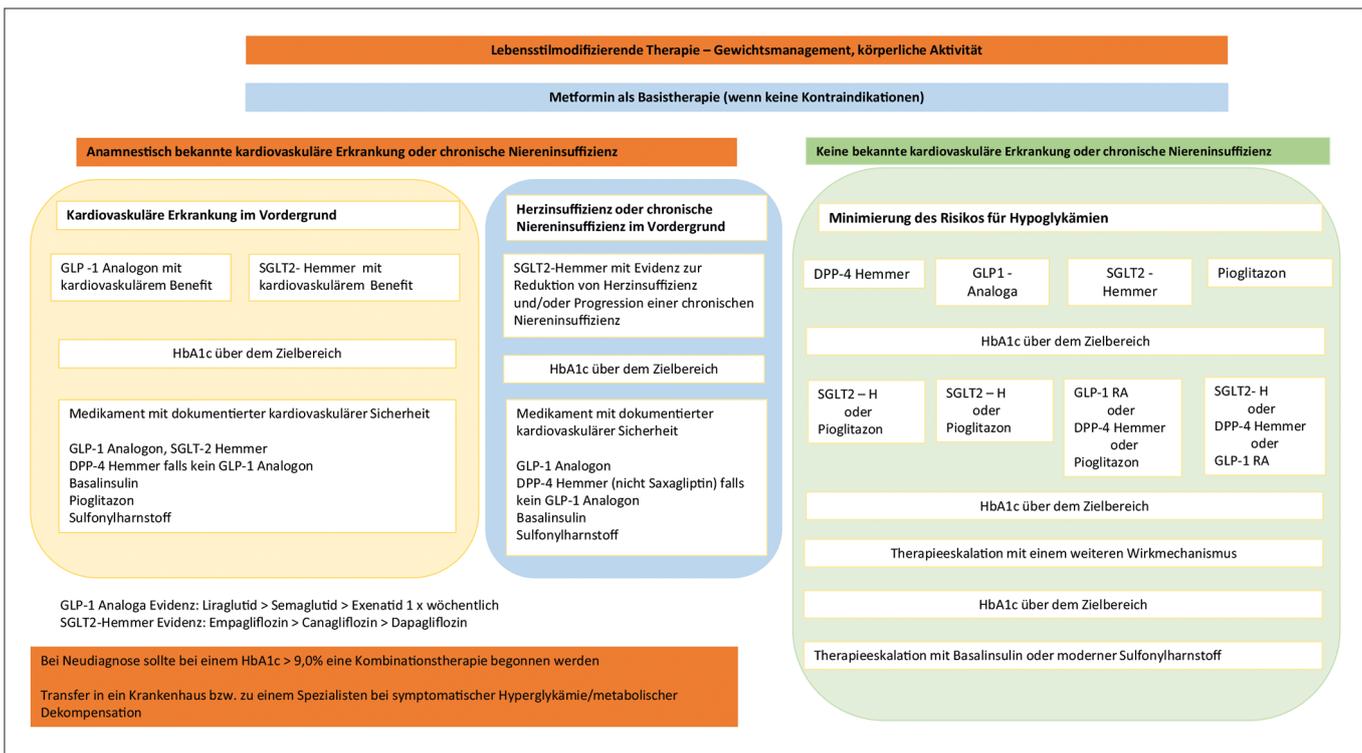


Abbildung 4: Kardiovaskuläre Ereignisse und Komorbiditäten: Das Behandlungskollektiv ändert sich über den Behandlungszeitraum (verschiedene Komorbiditäten nehmen im Alter zu). Aus [25]. Nachdruck mit Genehmigung der Springer-Verlag GmbH.

wird bereits an einer Behandlung der metabolischen und kardiologischen Hochrisikopatienten unter Kooperation von Spezialisten (Kardiologie, Endokrinologie) erfolgreich gearbeitet.

An die Grazer Hochrisikoambulanz können Patienten sowohl aus dem stationären als auch aus dem niedergelassenen Bereich zugewiesen werden, wenn diese multiple und unzureichend therapierte kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Wichtig ist vor allem die gemeinsame Selektionierung des Risikokollektivs, aber auch die Planung der Langzeitbetreuung (Abb. 4).

Der Patiententyp, der von GLP-1-RA am meisten profitiert, ist sicherlich jener von Personen mit Diabetes und Atherosklerose, sowie Adipositas. Sobald dieser Behandlungstyp identifiziert wurde, hat es sich sehr bewährt, den Patienten bereits die Verschreibung und die Erstbewilligung für den GLP-1-RA mitzugeben. Danach erfolgt meist die Weiterverschreibung im niedergelassenen Bereich problemlos. Eine Verschreibung von GLP-1-RA vor SGLT2i bietet den Vorteil, dass der HbA_{1c} oft noch > 8 % ist, die Zugabe von SGLT2i funktioniert dann ohne Probleme bei Bewilligung (umgekehrt könnte der HbA_{1c}-Wert durch SGLT2i bereits < 8 % reduziert sein, sodass für den Einsatz von GLP-1-RA keine Bewilligung mehr erfolgt).

Außerdem sollte man z. B. bei kardiovaskulär erkrankten Patienten auch nach Erreichen eines bestimmten Zielgewichts die Therapie mit GLP-1-RA nicht wieder absetzen, da es langfristig durch GLP-1-RA u. a. auch zu einer Plaquestabilisierung und -regression kommt. Eine unterbrochene, sequenzielle Therapie ist aus kardiovaskulärer Sicht jedenfalls nicht sinnvoll.

Schließlich muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Genehmigungskriterien der GLP-1-RA (HbA_{1c} > 8 % und BMI > 30 kg/m²) weder der klinischen Realität entsprechen noch

den Empfehlungen der internationalen und nationalen Leitlinien. Hier gibt es eindeutig einen Verbesserungsbedarf.

■ Interessenkonflikt

- JCW: Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Vifor Pharma, Bayer
- AZ: Vortrags- und Beratertätigkeit für Amgen, Sanofi, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Pfizer, Astra Zeneca
- HS: Vortrags- und Beratertätigkeit für Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Kapsch, MSD, Novo Nordisk, Sanofi Aventis
- DB: Sprecher- und Beraterhonorare sowie Forschungsunterstützung durch Sanofi, Novartis, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Pfizer, Zoll, Amgen
- AN: Vortragshonorare von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk
- JA: Vortragshonorare von Amgen, Novartis, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim
- KH: Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer, Sanofi Aventis

Literatur:

1. Sourij H, Schmörlzer I, Kettler-Schmu E, Eder M, Helga Pressl H, et al. Efficacy of a continuous GLP-1 infusion compared with a structured insulin infusion protocol to reach normoglycemia in nonfasted type 2 diabetic patients: A clinical pilot trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 1669–71.
2. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsboll T, et al. Glukagon-like peptide 1 in disease and health. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 390–403.
3. Rodbard HW, Lingway I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 182: 2291–301.
4. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989–1002.
5. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2,4 mg for weight management: a

- randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021; 397: 1736–48.
6. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205–16.
7. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AF. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 (Suppl. 3): 5–29.
8. Pratley RE, Aroda VR, Catarig AM, Lingvay I, Lüdemann J, et al. Impact of patient characteristics on efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus dulaglutide: SUSTAIN 7 post hoc analyses. *BMJ Open* 2020; 10: e037883.
9. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 610–9.
10. Helmstädter J, Keppeler K, Küster L, Münzel T, Daiber A, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits – The role of the GLP-1 receptor. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 659–76.
11. Sattar N, Lee MM, Soren LK, Branch KR, Del Prato S, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diab Endoc* 2021; 9: 653–62.
12. Wolf D, Zirlik A, Ley K. Beyond vascular inflammation—recent advances in understanding atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 3853–69.
13. Bugger H, Zirlik A. Anti-inflammatory strategies in atherosclerosis. *Hamostaseologie* 2021; 41: 433–42.
14. Ridker PM. From C-Reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1. Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118: 145–56.
15. Chhatriwalla AK, Nicholls SJ, Nissen SE. The ASTEROID trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy. *Future Cardiol* 2006; 2: 651–4.
16. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic. *Circulation* 2020; 141: 787–89.
17. Fiolet AT, Opstal TS, Mostard A, Eikelboom JW, Jolly SS, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2021; 42: 2765–75.
18. Ridker PM, Tuttle K, Perkovic V, Libby P, Hovingh GK, et al. Residual inflammatory risk and residual cholesterol risk among statin treated atherosclerosis patients with and without chronic kidney disease: A secondary analysis of CANTOS. *Lancet* 2021; 397: 2060–9.
19. Burgmaier M, Liberman A, Möllmann J, Kahles F, Reith S, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its split products GLP-1(9-37) and GLP-1(28-37) stabilize atherosclerotic lesions in *apoE^{-/-}* mice. *Atherosclerosis* 2013; 231: 427–35.
20. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an *ApoE^{-/-}* mouse model. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 353–60.
21. Chen A, Chen Z, Xia Y, Lu D, Yang X, et al. Liraglutide attenuates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis via regulating SIRT1/NOX4/ROS pathway in H9c2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 499: 267–72.
22. Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 315–23.
23. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 319–28.
24. Yang F, Zeng F, Luo X, Lei Y, Li J, et al. GLP-1 receptor: A new target for sepsis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 706908.
25. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131 (Suppl 1): S27–S38.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)