

PARAGH GYÖRGY DR., BALOGH ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

# KOMPLEX KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓCSÖKKENTÉS DIABÉTESZBEN A 2018. ÉVI ADA, VALAMINT A 2017. ÉVI MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA AJÁNLÁSAINAK TÜKRÉBEN

A DIABETES MELLITUS MAGYARORSZÁGON A LAKOSSÁG KÖZEL 8%-ÁT ÉRINTI. A BETEGEK 90-95%-A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES, AKIKNEK TÖBB, MINT 80%-A ELHÍZOTT. A FŐ PROBLÉMÁT A DIABÉTESZ SORÁN A KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK ADJÁK. DIABÉTESZBEN 2-4-SZER GYAKRABBAN FORDULNAK ELŐ A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK. A NEM TRAUMATIKUS ALSÓVÉGTAGI AMPUTÁCIÓ TÖBB MINT 70%-ÁÉRT FELEL A DIABÉTESZ ÉS A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG JELENTŐS SZÁZALÉKÁBAN A DIABÉTESZ ÁLL, MINT KIVÁLTÓ OK. EZEK AZ ADATOK IS ARRA UTALNAK, HOGY A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK RIZIKÓJÁNAK CSÖKKENTÉSE FONTOS A CUKORBETEGEK GONDOZÁSA SORÁN. A SZERZŐK A 2018. JANUÁRI DIABETES CARE-BEN MEGJELENT CIKK ALAPJÁN RÉSZLETEZIK A DIABÉTESZES BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓCSÖKKENTÉSÉVEL KAPCSOLATOS LEGÚJABB ISMERETEKET. HANGSÚLYOZZÁK AZT, HOGY A DIABÉTESZES BETEGEKNÉL ÉVENTE LEGALÁBB EGY ALKALOMMAL SZISZTEMATIKUS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓSZŰRÉST KELL VÉGEZNI A DYSLIPIDAEMIA, HIPERTÓNIA, DOHÁNYZÁS, ALBUMINURIA, VALAMINT A CSALÁDI ANAMNÉZIS KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGRE VALÓ POZITIVITÁSA IRÁNYÁBAN (1). EZEN KÍVÜL KIEMELIK AZON ÚJ ANTIDIABETIKUMOK HATÁSÁT, AMELYEK A PROSPEKTÍV, MULTICENTRIKUS, KETTŐS VAK RANDOMIZÁLT VIZSGÁLATOKBAN JELENTŐS KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY-CSÖKKENÉST MUTATTAK.

**Kulcsszavak: LDL, fenofibrát, hipertónia, ACE-gátló, trombocita-aggregáció-gátló, LEADER, EMPA-REG-OUTCOME**

COMPLEX CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION IN TYPE 2 DIABETES ACCORDING TO THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2018 AND THE HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCE GUIDELINES 2017. DIABETES MELLITUS AFFECTS APPROXIMATELY 8% OF THE HUNGARIAN POPULATION. 90-95% OF DIABETICS HAVE TYPE 2 DIABETES AND MORE THAN 80% OF THEM ARE OBESE. CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS RELATED TO DIABETES ARE MAINLY RESPONSIBLE FOR MORTALITY. CARDIOVASCULAR DISEASES ARE 2-4 TIMES MORE COMMON IN DIABETICS COMPARED TO THE GENERAL POPULATION. DIABETIC COMPLICATIONS ARE RESPONSIBLE FOR MORE THAN 70% OF NON-TRAUMATIC LOWER LIMB AMPUTATIONS. DIABETES IS ALSO THE MAJOR CAUSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK IS THEREFORE A PRIMARY GOAL DURING THE COURSE OF THE DISEASE. THE AUTHORS WOULD LIKE TO SUMMARIZE THE LATEST INFORMATION ABOUT CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION IN DIABETICS BASED ON AN ARTICLE PUBLISHED IN JANUARY 2018 IN DIABETES CARE. THEY WOULD ALSO LIKE TO EMPHASIZE THAT IN DIABETICS AT LEAST AN ANNUAL CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION – REGARDING DYSLIPIDEMIA, HYPERTENSION, SMOKING HABITS, ALBUMINURIA AND A POSITIVE CARDIOVASCULAR FAMILY HISTORY – IS ESSENTIAL. FURTHERMORE THEY POINT OUT THE ROLE OF NEW ANTIDIABETIC AGENTS IN CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION OBSERVED IN PROSPECTIVE, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIALS.

**Keywords: LDL, fenofibrate, hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitor, platelet aggregation inhibitors, LEADER, EMPA-REG-OUTCOME**

## LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA

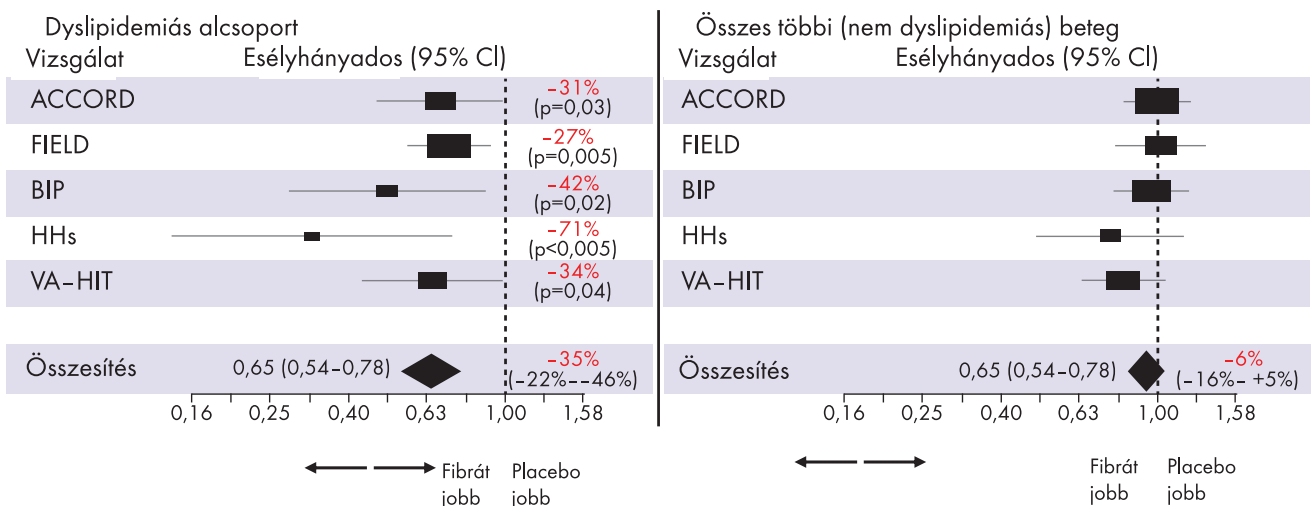
A dyslipidaemia hátterében 2-es típusú cukorbetegségeknél döntően az inzulinrezisztencia áll, amelynek következtében fokozódik az endogén lipidszintézis és csökken a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása. Ennek eredményeként hypertriglyceridaemia, a kicsi denz LDL-partikulumok felhalmozódása, a HDL-szint csökkenése és posztprandiális hypertriglyceridaemia figyelhető meg. A korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a non-HDL a magas triglicerid-értékkel és alacsony HDL-lel rendelkező egyének esetén jobb markere a dyslipidaemiának, mint az LDL, hiszen a non-HDL tartalmazza mindazokat a lipoprotein frakciókat, amelyek elősegítik az érlemezés kialakulását. A korábbi statin-vizsgálatokban a 4S (2) tanulmányba 202, míg a CARE (3) tanulmányba 586 2-es típusú diabéteszes beteget vontak be. Ezek a tanulmányok azt igazolták, hogy a simvastatin, illetve pravastatin kezelés ugyanolyan előnyös volt a diabéteszes betegekben, mint a nem diabéteszes populációban. A nagyobb beteganyagot magába foglaló HPS (4) tanulmányban mintegy 6000 diabéteszes beteget vizsgáltak és ez a tanulmány azt igazolta, hogy a major kardiovaszkuláris események 22%-kal csökkentek a diabéteszes betegcsoportban is. A CARDS (5) tanulmányban napi 10 mg atorvastatin adását követően az első major kardio-

vaszkuláris esemény kialakulásának esélye 37%-kal csökkent. Ugyanilyen mértékű csökkenést találtak a 2838 diabéteszes betegnél is. A Cholesterol Treatment Trialist (CTTC) (6) metaanalízis 14 statinnal történt vizsgálat eredményét elemzi. Több mint 18 000 diabéteszes beteg adatát használták fel az elemzésben, ebből 1466 fő 1-es típusú, 17 220 fő 2-es típusú diabéteszes volt. A 4,3 éves átlagos követési idő alatt azt tapasztalták, hogy 1 mmol/l-es LDL-C-csökkenés a major kardiovaszkuláris eseményeket 21%-kal, az összhalálózást 9%-kal, az AMI, vagy koronária eredetű halálózást 22%-kal, a koronária-revaszkularizációt 25%-kal, míg a stroke gyakoriságát 21%-kal csökkentette. Ezek a tanulmányok azt támasztották alá, hogy a cukorbetegségeknél alkalmazott statin alapú LDL-csökkentésnek létjogosultsága van. A fibrátokkal végzett vizsgálatok eredménye azonban nem ilyen egyértelmű. A Helsinki Heart (HHS) tanulmányban, valamint a VA-HIT (the Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) tanulmányban a fibrátok alkalmazása mellett a kardiovaszkuláris események csökkenését észlelték. Ugyanakkor a BIP, a FIELD-tanulmányok ezt nem erősítették meg, sőt az ACCORD-tanulmányban 2-es típusú diabéteszes betegek körében a simvastatin monoterápiát a simvastatin + fenofibrát kombinációs kezeléssel összehasonlítva nem csökkent szig-

nifikánsan a kardiovaszkuláris esemény előfordulása. Az alcsoport-elemzéseket elvégezve azt találták, hogy a fenti kombinációs kezelést alkalmazva csak a 2,3 mmol/l feletti kiindulási triglicerid-értékkel és 0,8 mmol/l alatti HDL-értékkel rendelkező egyének körében volt kedvezőbb a kardiovaszkuláris kimenetel (7) (1. ábra). Ez felvetette annak a lehetőségét, hogy a magasabb kiindulási triglicerid-értékkel és alacsonyabb HDL-értékkel rendelkező egyének számára létjogosultsága lehet a fibrát terápia-nak.

A sikeres kezelés alapját jelenti az életmód-változtatás, amelyben – túlsúly esetén – koncentrálni kell a testsúlycsökkentésre. Csökkenteni kell a telített zsírsav és transzszírsav, valamint a koleszterin bevitelét. Növelni kell az N3 zsírsavbevitelt, valamint a viszkózus rostok (hüvelyesek, citrusfélék, zab) táplálékban való nagyobb mértékű alkalmazását, ezen kívül a növényi sztanolok és sztanolok bevitelét. A diétoterápia mellett szükséges a rendszeres fizikai aktivitás, amelynek igazodni kell a beteg általános állapotához. Az életmód-terápia jelentős mértékben képes csökkenteni a trigliceridszinteket és emelni a HDL-értéket (1). A gyógyszeres terápiaiban az előző prospektív multicentrikus, kettős vak tanulmányok eredményei alapján elsődleges a statin alkalmazása. Amennyiben a diabéteszes beteg lipidértékei miatt nem részesül lipidcsökkentő kezelés-

1. ÁBRA: ACCORD LIPID-VIZSGÁLAT EREDMÉNYEIT MEGEGYEZNEK A KORÁBBI FIBRÁT VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEIVEL. A FIBRÁTOK CV PROTEKTÍV HATÁSA A DYSLIPIDAEMIÁS ALCSOORTBAN KIFEJEZETTEBB



Sacks FM, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. (Correspondence) N Engl J Med 2010; 363 (7): 692–694

ben, 40 éves életkor alatt legalább 5 évente szükséges a koleszterin, LDL, HDL, triglicerid szérumszintjeinek vizsgálata. A statinterápia elkezdését követően 4-12 hét múlva a lipidprofil kontrollja javasolt a szükséges gyógyszer hatékonyságának megítélésére, illetve a mellékhatások tisztázására (1). Minden kardiovaszkuláris betegségben szenvedő cukorbetegnek nagy dózisu statin adása javasolt, ami azt jelenti, hogy a kiindulási LDL-C szintjének legalább 50%-os csökkenését éri el a kezelés. 40 évnél fiatalabb, egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkező egyének számára mérsékelt intenzitású statinkezelés javasolt, ami 30-50%-os LDL-C-csökkenést eredményez. 40–75 év között, ha nincs kardiovaszkuláris betegség, mérsékelt intenzitású statin javasolt, hasonlóan a 75 év feletti diabéteszes betegekhez, akiknél nincs igazolható kardiovaszkuláris betegség (1) (2. ábra). A klinikai gyakorlatban a statinkezelés intenzitását növelni kell attól függően, hogy milyen a beteg terápiás válasza a kezelésre. Azon betegek számára, akik nem tolerálják a tervezett intenzitású statin dózist, a még tolerálható maximális adagú statinkezelést kell alkalmazni. A statinkezelés kontraindikált terhesekben (1).

A kombinált kezelés lehetővé teszi a lipidcsökkentő hatás fokozását úgy, hogy a mellékhatások száma ne növekedjen. Az IMPROVE-IT-tanulmányban a simvastatin + ezetimib kombináció mellett a tanulmányba bevont 27% diabéteszes beteg haszna ugyanolyan volt, mint a nem diabéteszes populációnak (8). A REVEAL (9) (Randomized

## 2. ÁBRA: STATINKEZELÉS

STATINKEZELÉS	EVIDENCIA TÍPUSA
A KLINIKAI GYAKORLATBAN A STATINKEZELÉS INTENZITÁSÁT NÖVELNI KELL ATTÓL FÜGGŐEN, HOGY MILYEN A BETEG VÁLASZA A KEZELÉSRE (MELLÉKHATÁS, TOLERABILITÁS, LDL-C SZINT, LDL %-OS CSÖKKENÉSE). AZON BETEGEK SZÁMÁRA, AKIK NEM TOLERÁLJÁK A TERVEZETT INTENZITÁSÚ STATIN DÓZISÁT, A MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN ADÁSA JAVASOLT.	<b>E</b>
AZON DIABÉTESZES BETEGEK SZÁMÁRA, AKIK KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGBEN SZENVEDNEK, HA AZ LDL-C 1,8 MMOL/L FELETT VAN, A MAXIMÁLISAN TOLERÁLT STATINDÓZIS MELLETT EGYÉB LDL-CSÖKKENTŐ KEZELÉS JAVASOLT, EZETIMIB VAGY PCSK9 GÁTLÓ.	<b>A</b>
STATINTERÁPIA KONTRAINDIKÁLT TERHESEKBEN.	<b>B</b>
AZON DIABÉTESZES BETEGEK SZÁMÁRA, AKIK KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGBEN SZENVEDNEK, HA AZ LDL-C 1,8 MMOL/L FELETT VAN, A MAXIMÁLISAN TOLERÁLT STATINDÓZIS MELLETT EGYÉB LDL-CSÖKKENTŐ KEZELÉS JAVASOLT, EZETIMIB VAGY PCSK9 GÁTLÓ.	<b>A</b>

Diabetes Care 2018; 41(Suppl. 1): S86–S104.

Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification) tanulmányba bevont 11 320 diabéteszes beteg, akik a betegek 37%-át adták, a statin + anacetrapib kezelés ugyanolyan kedvező eredményt mutatott, mint a nem diabéteszes populációban. A FOURIER (10) (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) vizsgálatba bevont 11 031 cukorbeteg klinikai végpontjai megegyeztek a nem diabéteszes betegek végpontjaival, ami arra utalt, hogy a statin + evolocumab együttes alkalmazásával létrehozott LDL-csökkentés kedvező hatású (3. ábra). Ezen három tanulmányban összesen mintegy 75 000 diabéteszes beteg vizsgáltak, 250 000 beteg-évet követtek és a tanulmányokban a betegek 1/3-a diabéteszes volt. Mindhárom tanulmány igazolta a kombinációs kezelés hasznát a diabéteszes be-

tegcsoporton. 5,7 mmol/l feletti éhomi triglicerid-értékkel rendelkező betegek körében az akut pancreatitis rizikójának csökkentése érdekében az életmód-terápia mellett a gyógyszeres kezelés megfontolandó, elsősorban a fibrát származékok és halolaj alkalmazása javasolt. Ezen betegeknél feltétlenül indokolt az alkoholfogyasztás megszüntetése. Az alacsony HDL-szinttel és mérsékelt trigliceridszint-emelkedéssel rendelkező diabéteszes betegek számára az első választandó lipidcsökkentő terápia a statin (1). A statin alkalmazása mellett növekszik az új diabétesz megjelenése. A korábbi tanulmányok elemzése arra hívja fel a figyelmet, hogy ezt a mindennapi gyakorlatban túlbecsülik. 5 éves követés során a placebo csoportban 1,2%-ban, míg a rosuvastatint szedő csoportban 1,5%-ban nőtt az újonnan kialakult diabétesz (11). 13 randomi-

## 3. ÁBRA: KOMBINÁLT KEZELÉS

<b>IMPROVE-IT</b> 18 144 AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA UTÁNI BETEG <10 NAPON BELÜL	SIMVASTATIN + EZETIMIB	KÖVETÉSI IDŐ 6 ÉV	6,4%-KAL CSÖKKENT A MAJOR CV-ESEMÉNY A BETEGEK 27%-A DIABÉTESZES ABSZOLÚT RIZIKÓ 5%-KAL CSÖKKENT RELATÍV RIZIKÓ 14%-KAL CSÖKKENT	Cannon CP: N Engl J Med 2015; 372: 2387–2397
<b>REVEAL</b> 30 449, 50 ÉVNÉL IDŐSEBB ÉRBETEG	MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN+ANACETRAPIB  MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN+PLACEBO	ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDŐ 4,1 ÉV	PRIMER VÉGPONT: KORONÁRIA-HALÁLOZÁS, AMI, KORONÁRIA-REVASZKULARIZÁCIÓ. 9%-OS CSÖKKENÉS 11 320 DIABÉTESZES BETEG (37%). RIZIKÓCSÖKKENÉS MEGEGYEZETT A NEM DIABÉTESZES POPULÁCIÓÉVAL.	Bowman L: N Engl J Med 2017; 377: 1217–1227
<b>FOURIER</b> 27 564 CV-BETEG, NAGY RIZIKÓJÚ BETEGEK	MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN + EVOLOCUMAB 140 MG 2 HETEN-TE, VAGY 420 MG HAVONTA  MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN+PLACEBO	KÖVETÉSI IDŐ 2,2 ÉV	PRIMER VÉGPONT: CV-HALÁLOZÁS, AMI, STROKE, HOSPITALIZÁCIÓ, ANGINA VAGY REVASZKULARIZÁCIÓ 15%-KAL CSÖKKENT. SZEKUNDER VÉGPONT: CV-HALÁLOZÁS, AMI, STROKE 20%-KAL CSÖKKENT. 11 031 DIABÉTESZES (40%): AZ EREDMÉNYEK MEGEGYEZTEK A TÖBBI BETEG EREDMÉNYEIVEL.	Sabatine MS: N Engl J Med 2017; 376: 1713–1722

zált statin tanulmány – ami több mint 90 000 egyén adatait elemezte – azt mutatta, hogy 255 egyént 4 évig kell statinnal kezelni ahhoz, hogy egy új diabétesz jöjjön létre, míg 5,4 egyénnél előzi meg a kardiovaszkuláris eseményt (12). Minden 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő egyénnél – mikroalbuminuria vagy vesebetegség társulása esetén – legalább 50%-os kiindulási LDL-szint-csökkenést kell elérni (13). A 2-es típusú, kardiovaszkuláris betegségben, vagy krónikus vesebetegségben szenvedő diabéteszes egyéneknél, és azoknál, akik 40 év felettiek és nincs kardiovaszkuláris betegségük, de egynél több kardiovaszkuláris rizikófaktoruk van, vagy szervkárosodásra való eltéréseik igazolhatók, a javasolt LDL-C-célérték a <1,8 mmol/l. A másodlagos célérték a non-HDL-C <2,6 mmol/l. Minden olyan 2-es típusú DM-betegnél, akiknek nincs egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktora és nincs szervi károsodásra utaló eltérése, az LDL-célérték <2,6 mmol/l, a non-HDL-C-célérték <3,6 mmol/l (13–15).

## HIPERTÓNIA

2-es típusú diabetesben az inzulinrezisztencia miatt a vesék nátriumkiválasztó képessége csökken, ezzel együtt vízretenció alakul ki, amelynek következtében növekszik a szervezet nátrium- és víztartalma. A sejtmembrán nátrium-transzport mechanizmusai aktiválódnak, ennek eredményeként nő az intracelluláris nátrium- és kalciumkoncentráció. Az intracelluláris kalcium szintjének növekedése elősegíti az akto-miozin komplex aktiválásán keresztül a perifériás vaszkuláris rezisztencia fokozódását. Ezen kívül megfigyelhető az angiotenzin-2 és noradrenalin fokozott termelődése, valamint az intracelluláris nátrium és kalciumban gazdag sejtek fokozott érzékenysége a katekolaminok iránt. Ezek együttesen elősegítik a hipertónia kialakulását diabetes mellitusban. Amikor észleljük a hipertóniát a cukorbetegéknél, már gyakran megfigyelhető nephropathia vagy neuropathia, amelynek következményeként a vérnyomás diurnális ritmusa eltűnik (ún. „non-dipper” jelenség). A nocturnal hipertónia önálló kardiovaszkuláris rizikófaktor. A szimpatikus tónus foko-

zódása miatt gyakori a fehérvérnyomás hipertónia, ami azt jelenti, hogy a hagyományos vérnyomásmérés önmagában nem mindig elegendő a diagnózis felállításához.

A korábbi, nagy esetszámú, diabéteszes betegek körében végzett vizsgálatok arra keresték a választ, hogy milyen szisztolés és diasztolés vérnyomásérték mellett a legkedvezőbbek a kardiovaszkuláris végpontok. Az ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (16) vizsgálatba 4733 olyan 2-es típusú cukorbetegot vontak be, akiknek korábban kardiovaszkuláris betegségük volt vagy több kardiovaszkuláris rizikófaktoralal rendelkeztek. A betegek egyik része intenzív kezelésben, másik része standardkezelésben részesült. Az intenzíven kezelt betegek számára a szisztolés célvérnyomás érték 120 Hgmm alatt volt. A betegek átlag vérnyomásértéke 119,3/64 Hgmm volt.

### 4. ÁBRA: A-TÍPUSÚ EVIDENCIA

→ **140/90 Hgmm FELETTI VÉRNYOMÁSÉRTÉKNÉL: AZ ÉLETMÓD-TERÁPIÁVAL EGY IDŐBEN EL KELL KEZDENI A FARMAKOLÓGIAI TERÁPIÁT A CÉLVÉRNYOMÁS ELÉRÉSE ÉRDEKÉBEN.**

→ **160/100 Hgmm FELETTI VÉRNYOMÁSÉRTÉKNÉL: AZ ÉLETMÓD-TERÁPIÁVAL EGY IDŐBEN, KETTŐS KOMBINÁCIÓS KEZELÉST KELL ELKEZDENI A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY CSÖKKENTÉSE ÉRDEKÉBEN.**

Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S86–S104.

A standardcsoportban az átlag vérnyomásérték 133,5/70,5 Hgmm volt. Nem találtak kedvező hatást az intenzív kezelésben részesült csoportnál a klinikai végpontokat illetően, míg a nem kívánt mellékhatás, mint a káliumszint növekedése és a kreatininszint emelkedése szignifikánsan gyakoribb lett. Az ADVANCE BP (17) vizsgálatba 11 140, korábban kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, vagy több kardiovaszkuláris rizikófaktoralal rendelkező 2-es típusú cukorbetegot vontak be. Az intenzíven kezelt csoportban az átlag vérnyomás 136/73 Hgmm volt, míg a standard módon kezelt kontrollcsoportban 146/75 Hgmm volt. Az

intenzív vérnyomáscsökkentő kezelés jelentősen mérsékelte a primer összeített végpontokat, a major makro- és mikrovaszkuláris eseményeket. A 6 éves követési idő alatt ez a különbség mérséklődött, de szignifikáns maradt. A HOT (Hypertension Optimal Treatment) (18) tanulmányba 18 790 egyént vontak be, ebből 1501 egyének volt diabétes mellitusa. A tanulmányban a diasztolés vérnyomás változásának hatását vizsgálták a kardiovaszkuláris végpontokra. Az intenzíven kezelt csoportban a diasztolés vérnyomásérték kevesebb, mint 80 Hgmm volt, míg a standard csoportban 90 Hgmm volt a határ. A teljes tanulmány alatt az intenzív kezelés nem bizonyult kardiovaszkuláris szempontból előnyösnek a standard kezeléshez képest. A SPRINT (19) tanulmányban 9361 nem diabéteszes egyént vizsgáltak. A szisztolés vérnyomás célérték az intenzíven kezelt csoportban 120 Hgmm alatt, míg a standard módon kezelt csoportban 140 Hgmm alatti érték volt. Az intenzív csoportban 121,4 Hgmm-es átlag szisztolés vérnyomásértéket értek el, míg a szokványosan kezelt csoportban 136,2 Hgmm értékes szisztolés vérnyomást. Az intenzíven kezelt csoportban a primer kardiovaszkuláris események és a halálozás rizikója is csökkent, azonban egyúttal fokozódott az elektrolit-zavar (magas szérum káliumszint) és az akut vesekárosodás rizikója. Ezen tanulmányok adatait figyelembe véve a 140/90 Hgmm feletti vérnyomásértékkel rendelkező diabéteszes betegek körében az életmód-terápiával egyidejűleg el kell kezdeni a gyógyszeres kezelést. A 160/100 Hgmm feletti vérnyomásértékkel rendelkezők esetén az életmód-terápia mellett kettős kombinációs vérnyomáscsökkentő kezelést kell alkalmazni (1) (4. ábra). Az alacsonyabb szisztolés és diasztolés vérnyomás-célértékek elérését a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegeknek kell forszírozni abban az esetben, ha ez nem okoz jelentős terápiás terhet. Ebben az esetben a célérték 130/80 Hgmm (1).

A gyógyszeres kezelés bázisa ACE-gátló, vagy angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB), thiazid-szerű diuretikumok (preferálandó a metabolikusan semleges indapamid), dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlók. Azonban ACE-

gátló és ARB kombinációját nem javasolják. ACE-gátló vagy ARB direkt reningátlóval történő kombinációját szintén nem javasolják a hyperkalæmia, syncope, akut veseelégtelenség kialakulásának fokozott veszélye miatt (20). Az ACE-gátlókat vagy angiotenzinreceptor-blokkolókat a maximálisan tolerálható dózisban kell adni a célvérnyomás eléréséig azon diabéteszes betegek számára, akiknél a vizelet albumin/kreatinin arány nagyobb, mint 300 mg/g (1) (5. ábra). A korábbi tanulmányok azt igazolták, hogy albuminuriával nem szövődött diabétes mellitusban az ACE-gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló nem fejt ki nagyobb kardiovaszkuláris preventív hatást, mint a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátló, vagy a thiazid szerű diuretikumok (elsősorban az anyagcsere-semleges indapamid). A terhes cukorbetegknél, amennyiben a szisztolés érték 120–160 Hgmm, a diasztolés érték 80–105 Hgmm között van, a kezelés célja, hogy hosszú távon biztosítsák az anya egészségét és minimalizálják a magzati károsodást. Ilyen esetekben nem szükséges az életmód-terápián kívül gyógyszeres kezelés. Abban az esetben, ha a diabéteszes grávida kardiovaszkuláris betegségben vagy vesebetegségben szenved, ilyen esetben az alacsonyabb szisztolés (110–119 Hgmm) és diasztolés (65–79 Hgmm) vérnyomás elérésére kell törekednünk annak érdekében, hogy javítsuk az anya hosszú távú egészségét és gátoljuk az alapbetegség progresszióját (1). Terhességben alkalmazott antihipertenzív gyógyszerek alfa-metildopa, labetalol, hidralazin és a hosszú hatású nifedipin (21).

## TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ KEZELÉS

Diabétes mellitusban alkalmazott tromboocitaaggregáció-gátló kezelés javasolt szekunder prevencióban minden olyan cukorbetegnek, akiknek kardiovaszkuláris betegségük van. Az aszpirint 65–162 mg/napi dózisban ajánlott alkalmazni. Azon ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegek számára, akiknél dokumentált az aszpirinallergia, napi 75 mg clopidogrel adása javasolt. Akut koronária szindrómát követően kettős tromboocita-gátló kezelés javasolt 1 évig. B-típusú

### 5. ÁBRA: DIABÉTESZ ANTIHIPERTENZÍV KEZELÉSÉNÉL

	EVIDENCIA TÍPUSA	
ACE-GÁTLÓK VAGY ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓK, -THIAZIDSZERŰ DIURETIKUMOK - DIHIDROPIDIN KALCIUMCSATORNA-GÁTLÓK. ACE-GÁTLÓ ÉS ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓ KOMBINÁCIÓJA NEM JAVASOLT.	<b>A</b>	
ACE-GÁTLÓ VAGY ANGIOTENZIN-RECEPTOR-BLOKKOLÓ KOMBINÁCIÓJA DIREKT RENINGÁTLÓVAL NEM JAVASOLT. (NINCS CV-RIZIKÓT CSÖKKENTŐ KEDVEZŐ HATÁS, NÖVEKEDETT MELLÉKHATÁS, HYPERKALÆMIA, SYNCOPE, AKUT VESEELÉGTELENSÉG).	<b>A</b>	Yusuf S: N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559. Fried LF: N Engl J Med 2013; 369: 1892–1903. Makani H: BMJ 2013; 346: f360.
ACE-GÁTLÓKAT VAGY ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓKAT MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ DÓZISBAN KELL ADNI A CÉLVÉRNYOMÁS ELÉRÉSÉIG AZON DIABÉTESZES BETEGEKNEK, AKIKNÉL A VIZELET ALBUMIN/KREATININ ARÁNY NAGYOBB, MINT 300 MG/G.	<b>A</b>	
ACE-GÁTLÓKAT VAGY ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓKAT MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ DÓZISBAN KELL ADNI A CÉLVÉRNYOMÁS ELÉRÉSÉIG AZON DIABÉTESZES BETEGEKNEK, AKIKNÉL A VIZELET ALBUMIN/KREATININ, 30-299 MG/G KREATININ	<b>B</b>	

Diabetes Care 2018; 41(Suppl. 1): S86–S104.

### 6. ÁBRA: TROMBOCITA-GÁTLÓ KEZELÉS

	EVIDENCIA TÍPUSA
ASZPIRIN 65-162 MG/NAPONTA: SEKUNDER PREVENCIÓBAN, DIABÉTESZES BETEGEKBN, ÉS AZOKNÁL, AKIKNÉL CV-BETEGSÉGRE POZITÍV ELŐZMÉNY VAN.	<b>A</b>
AZON ATEROSZKLEROTIKUS CV-BETEGEK SZÁMÁRA, AKIKNÉL DOKUMENTÁLT ASZPIRINALLERGIA VAN: CLOPIDOGREL 75 MG/NAP JAVASOLT.	<b>B</b>
AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁT KÖVETŐEN: KETTŐS TROMBOCITA-GÁTLÓ KEZELÉS JAVASOLT 1 ÉVIG.	<b>A</b>
EGY ÉVET KÖVETŐEN TÖRTÉNŐ KETTŐS TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS.	<b>B</b>
ASZPIRIN NEM AJÁNLOTT A CV-PREVENCIÓRA AZON FELNŐTTEKNEK, AKIK 50 ÉVNÉL FIATALABBK ÉS ALACSONY CV-RIZIKÓVAL RENDELKEZNEK. AKIKNÉL A VÉRZÉS VESZÉLYE POTENCIÁLISAN NAGY.	<b>C</b>
50 ÉVNÉL FIATALABB BETEGEK SZÁMÁRA ASZPIRINTERÁPIA MEGFONTOLANDÓ, TÖBBSZÖRÖS CV-RIZIKÓFAKTOROK ESETÉN, DE A KLINIKAI MEGERŐSÍTÉS SZÜKSÉGES.	<b>E</b>

Diabetes Care 2018; 41(Suppl. 1): S86–S104.

evidencia szól amellet, hogy ezt követően is fenntartható a kettős tromboocitaaggregáció-gátlás. Aszpirin nem ajánlott azon 50 évnél fiatalabb, alacsony kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező diabéteszes egyének számára, akiknél a vérzés veszélye potenciálisan nagy. Ellenben azon 50 évnél fiatalabb egyének körében, akik többszörös kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkeznek megfontolandó az aszpirin-kezelés. 21 éves életkor előtt aszpirin alkalmazása kontraindikált a Reye-szindróma rizikója miatt (1) (6. ábra).

## KARDIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A cukorbeteg gondozása során, amennyiben a betegnek típusos kardiológiai tünetei vannak, vagy kóros EKG észlelhető, szükséges a részletes kardiológiai vizsgálat. Ennek hiányában nem feltétlenül szükséges ezek elvégzése, mivel a korábbi tanulmányok azt mutatták, ha a diabéteszes betegek rizikófaktorai megfelelően vannak kezelve, a rendszeres kardiológiai vizsgálatok nem javítják a klinikai

kimenetelt. Jellemző tünetek esetén a terheléses EKG, 40 év feletti diabéteszes betegeknel a koronária kalcium score vizsgálata hasznos lehet, és gyakran szükséges lehet a farmakológiai stressz-echokardiográfia vagy a nukleáris képalkotó vizsgálat (1). 2-es típusú, stabil, pangásos szívelégtelenségben szenvedő diabéteszes betegnél, amennyiben a GFR nagyobb, mint 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> metformin alkalmazható (30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> közötti GFR esetén napi 500 mg, 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> közötti GFR esetén napi 2×500 mg dózisban). Pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció, illetve a beteg instabil állapota esetén kerülni kell a metformin adását (1). Ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő diabéteszes egyének számára aszpirin- és statinterápia javasolt abban az esetben, ha ezek nem kontraindikáltak. Ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő cukorbetegek számára az ACE-gátló megfontolandó a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése céljából. Azon diabéteszes egyéneknél, akiknek korábban szívinfarktusuk volt a bétareceptor-blokkoló kezelést legalább két évig folytatni kell az infarktus után. A szívelégtelenség tüneteit produkáló diabéteszes betegek számára a thiazolidindion alkalmazása tilos! A thiazolidindionok (döntően a rosiglitazon 2007-ben kimutatott) kedvezőtlen kardiológiai hatásai miatt az új antidiabetikumok forgalmazása előtt igazolni kell a kardiovaszkuláris előnyt, vagy legalább a neutralitást (1). A DPP4-gátlókkal végzett SAVOR-TIMI – The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR) Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) – 53 (22), az alogliptinnel végzett EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) (23), valamint a sitagliptinnel végzett TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) (24) tanulmányok azt mutatták, hogy ez a gyógyszer csoport a hármas összevont kardiovaszkuláris keményvégpontot (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális szívinfarktus és nem halálos iszkémiás stroke) tekintve neutrális, jöllehet a saxagliptin és az alogliptin esetén szignifikánsan növekedett a pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizációs igény.

7. ÁBRA: VII. MKKK – 2017. CÉLÉRTÉKEK DIABETES MELLITUSBAN

- ⇒ HbA<sub>1c</sub>: 6,0-8,0% CÉLTARTOMÁNY, EGYEDI KEZELÉSI CÉLÉRTÉK,
- ⇒ ÉHOMI VÉRCUKOR <6,0 MMOL/L,
- ⇒ ÉTKEZÉS UTÁNI VÉRCUKOR <7,5 MMOL/L\*,
- ⇒ VÉRYOMÁS: <140/85 HGMM (DE <130/80 HGMM NAGY, IGEN NAGY CV-KOCKÁZAT, KÜLÖNÖSEN NEPHROPATHIA/KÓROS ALBUMINURIA ESETÉN),
- ⇒ ÖSSZKOLESZTERIN <4,5 MMOL/L (IGEN NAGY KOCKÁZAT ESETÉN <3,5 MMOL/L),
- ⇒ LDL-KOLESZTERIN <2,5 MMOL/L (IGEN NAGY KOCKÁZAT ESETÉN <1,8 MMOL/L),

\*1,5 ÓRÁVAL AZ ÉTKEZÉST KÖVETŐEN MÉRT ÉRTÉK (VÁRANDÓSOK KIVÉTELÉVEL!).

MANIFESZT 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN AZ ÉLETMÓD-TERÁPIÁVAL EGYÜTT LEGTÖBBSZÖR AZ ANTIDIABETIKUS GYÓGYSZERES TERÁPIA MEGKEZDÉSE IS INDOKOLT, SZÜKSÉG ESETÉN A VÉRCUKOR-ÉS A HbA<sub>1c</sub>-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉHEZ MONOTERÁPIÁBAN VAGY KOMBINÁCIÓBAN ANTIDIABETIKUS KEZELÉS JAVASOLT.

AZ ANTIDIABETIKUMOK KÖZÖTT ELŐNYBEN RÉSZESÍTENDŐK AZOK A KÉSZÍTMÉNYEK (HAZÁNKBAN 2017 VÉGÉN: EMPAGLIFLOZIN, LIRAGLUTID), AMELYEKNEK CV ELŐNYÉT RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT KLINIKAI TANULMÁNYOK IGAZOLTÁK.

A CV-BETEGSÉG KORAI SZAKASZÁBAN BIZTOSÍTOTT CÉLÉRTÉK-ORIENTÁLT KEZELÉS NEMCSAK AKTUÁLIS, HANEM KÉSŐI JELENTŐSÉGGEL IS BÍR (VASZKULÁRIS MEMÓRIA).

Jermendy Gy.: Metabolizmus 2018; (1): 17–21.

A GLP1-receptor-agonistákkal végzett vizsgálatok, úgymint az ELIXA (25), a LEADER (26), a SUSTAIN 6 (27) és az EXSCCEL (28) azt mutatták, hogy a LEADER és a SUSTAIN 6-vizsgálatban a GLP1-receptor-agonisták közül a liraglutid és a semaglutid szignifikánsan javították a kardiovaszkuláris keményvégpontokat. Ezzel szemben az EXSCCEL-vizsgálatban nem szignifikáns javulást észleltek, a lixisenattal végzett ELIXA-vizsgálat nem mutatott kedvező hatást. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a GLP1-agonisták kardiovaszkuláris végpontokra gyakorolt hatása nem csoportspecifikus, az egyes GLP1-receptor-agonisták ilyen téren különböznek egymástól. A nátrium glükóz-kotranszporter-2 (SGLT-2) gátlók – 2015. szeptemberben közölt – kardiovaszkuláris végpontokra kifejtett igen kedvező hatása az elsők között hozta lázba a diabétiológiával foglalkozókat. A 99%-ban dokumentált koronáriabeteg 2-es típusú diabéteszes egyének körében végzett EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat (7020 betegen, átlagosan 3,1 éves követés során) azt mutatta, hogy az összevont 3 pontos major kardiovaszkuláris események szignifikánsan, egyaránt 14%-kal csökkentek az empagliflozin napi 10 és 25 mg-os adagban történő alkalmazása során, a kardiovaszkuláris halálozás is 38%-kal, az összhála-lozás 32%-kal, a szív-

élégtelenség miatti kórházi felvételi igény 35%-kal, míg a renális végpontként szereplő szérum kreatininszint megkettőződése 44%-kal, egyaránt szignifikáns mértékben csökkent. A 67%-ban dokumentált koronáriabeteg 2-es típusú diabéteszes egyének körében végzett CANVAS-vizsgálatban canagliflozinnal szintén szignifikáns, 14%-os major kardiovaszkuláris eseménycsökkenést észleltek, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizációs igény szintén szignifikánsan, 33%-kal lett kisebb az aktív betegcsoportban. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az antidiabetikumok közül az SGLT2-gátlók és a GLP1-receptor-agonisták nemcsak a HbA<sub>1c</sub> normalizálásán, hanem egyéb patomechanizmuson keresztül is jelentősen képesek megelőzni a kardiovaszkuláris szövődményeket (29). Az SGLT2-gátlók és a GLP1-receptor-agonisták eltérő hatásmechanizmussal kifejtett kedvező kardio- és nefroprotektív hatásai felvetik ezen két gyógyszer csoport elvi kombinációs lehetőségét (30). Ezeket az eredményeket is figyelembe véve a VII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia úgy foglalt állást, hogy az antidiabetikumok között előnyben kell részesíteni azokat a készítményeket (empagliflozin, liraglutid), amelyeknek kardiovaszkuláris előnyét randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok igazolták. A kardio-

vaszkuláris rizikó szempontjából az 1-es és 2-es típusú diabéteszes, szervkárosodással, vagy kettőnél több kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkező egyéneket a nagyon nagy rizikó kategóriába, míg a 0-1 nagy kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkező egyéneket a nagy rizikó kategóriába sorolta. A nagyon nagy rizikó kategóriában célértéknek az 1,8 mmol/l-es LDL-célérték, míg a nagy rizikó kategóriában a 2,6 mmol/l-es LDL-célérték javasolt a konszenzus

konferencia. A HbA<sub>1c</sub> céltartományának 6-8%-ot javasol. Ezen a tartományon belül kell kialakítani az egyedi célértéket. Az éhomi vércukor tekintetében 6 mmol/l alatti értéket ajánl. A posztprandiális vércukorérték pedig ne haladja meg a 7,5 mmol/l-es értéket. A célvérnyomásnak 140/85 Hgmm-t javasol. Az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú nephropathiás, albuminuriás betegeknél pedig 130/80 Hgmm-es célértéket (31). Amennyiben a fenti terápiás célértékeket a diabéte-

szes betegeinknél elérjük, megelőzhetjük vagy késleltethetjük a kardiovaszkuláris szövődményeket, egyúttal javíthatjuk a betegek életminőségét és túlélését (7. ábra).

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

- American Diabetes Association 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2018; 41: S86–S104.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Group HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. investigators C. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborators CTTC. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 692–694; author reply 694–695.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Investigators I-I. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
- Bowman L, Chen F, Sammons E, et al. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)-A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2017; 187: 182–190.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Investigators FSCa. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Collaboration CTTC. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Members ATF, Contributor A. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1721–1728.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Group AC. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. Group SR. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Investigators O. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
- Gynecologists ACoOa, Pregnancy TfoHi. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–1131.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Investigators S-TSCa. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Investigators E. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Group TS. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Group ES. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105–113.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Investigators LT. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
- Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Investigators S-. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Group ES. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Investigators E-RO. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
- Consoi A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 293–302.
- Jermendy Gy, Várkonyi T. Kardiovaszkuláris kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltás a 2-es típusú diabétesz kezelésében. *Metabolizmus* 2018; 17–21.