

PARAGH GYÖRGY DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

# A REZIDUÁLIS RIZIKÓCSÖKKENTÉS KEZDEMÉNYEZÉSE – A „RESIDUAL RISK REDUCTION INITIATIVE” (R<sup>3</sup>I) KÜLDETÉSE

KORÁBBI NAGY, PROSPEKTÍV TANULMÁNYOK IGAZOLTÁK, HOGY AZ EFFEKTÍV LIPID-, VÉRCUKOR-, VAGY VÉRYOMÁSCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ BETEGEK KÖRÉBEN IS JELENTŐS, ÚN. REZIDUÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ MARAD A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE ELLENÉRE. BÁR EGYRE TÖBB BETEG ÉRI EL A CÉLÉRTÉKEKET, DE EZEN BETEGEK SZÁMOTTEVŐ RÉSZÉNÉL IS A MAKROVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK (MIOKARDIÁLIS INFARKTUS, STROKE, PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁS ÉRBETEGSÉG), ÉS A MIKROVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK (RETINOPATHIA, NEPHROPATHIA, NEUROPATHIA) TOVÁBBI JELENTŐS RIZIKÓJA ÉSZLELHETŐ. A HYPERTRIGLYCERIDAEMIA KEZELÉSÉVEL ÉS AZ ALACSONY HDL-SZINT EMELÉSÉVEL A REZIDUÁLIS RIZIKÓ JELENTŐSEN CSÖKKENTHETŐ, ÍGY TOVÁBBI KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK ELŐZHETŐEK MEG. JELEN REFERÁTUM ÖSSZEFOGLALJA AZ ERRE VONATKOZÓ EREDMÉNYEKET, ÉS RÖVIDEN TÁRGYALJA A KEZELÉSI LEHETŐSÉGEKET IS, VALAMINT RÁVILÁGÍT AZ R<sup>3</sup>I NEMZETKÖZI TUDOMÁNYOS EGYÜTTMŰKÖDÉS JELENTŐSÉGÉRE IS, AMELY SEGÍTSÉGÉVEL GLOBÁLIS EPIDEMIOLÓGIAI KEZDEMÉNYEZÉS INDULT A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK ELŐFORDULÁSÁNAK CSÖKKENTÉSÉRE.

**Kulcsszavak:** reziduális kardiovaszkuláris rizikó, makro- és mikrovaszkuláris szövődmények, kezelési lehetőségek

THE MISSION OF RESIDUAL RISK REDUCTION INITIATIVE (R<sup>3</sup>I). PREVIOUS PROSPECTIVE STUDIES HAVE DEMONSTRATED THAT SIGNIFICANT, SO-CALLED ‘RESIDUAL’ CARDIOVASCULAR RISK REMAINED IN PATIENTS WITH EFFECTIVE LIPID LOWERING, ANTIHYPERTENSIVE AND ANTIDIABETIC TREATMENT IN SPITE OF ACHIEVING THE RECOMMENDED GOALS; FURTHER RISK OF MACROVASCULAR (MYOCARDIAL INFARCT, STROKE, PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE) AND MICROVASCULAR (RETINOPATHY, NEPHROPATHY, NEUROPATHY) COMPLICATIONS COULD BE OBSERVED IN MOST OF THESE PATIENTS. THIS RESIDUAL RISK CAN BE LOWERED BY THE TREATMENT OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA AND ELEVATION OF HDL-CHOLESTEROL LEVELS ALONG WITH THE REDUCTION IN CARDIOVASCULAR MORTALITY AND MORBIDITY. THIS REVIEW SUMMARIZES THE RECENT RESULTS AND BRIEFLY DISCUSSES TREATMENT OPTIONS CONCERNING FACILITIES CONCERNING THIS ISSUE. IT ALSO HIGHLIGHTS THE IMPORTANCE OF THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC “R<sup>3</sup>I” COLLABORATION – A GLOBAL EPIDEMIOLOGICAL PROPOSAL WHICH AIMS AT DECREASING THE PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES.

**Keywords:** residual cardiovascular risk, macro- and microvascular complications, treatment options

## A REZIDUÁLIS RIZIKÓ DEFINÍCIÓJA ÉS JELENTŐSÉGE

A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében a statinok alkalmazása mérföldkövet jelentett a lipidcsökkentő terápia szempontjából. A nagy prospektív, multicentrikus vizsgálatok azt

igazolták, hogy a kardiovaszkuláris rizikó 30%-kal csökkent a statinkezelést követően. Ezen 30%-os csökkenés ellenére még további 60-70%-os úgynevezett reziduális rizikó maradt meg (1–8). A PROVE IT-TIMI, IDEAL és a TNT-vizsgálatban a nagy dózisú statin terápia mellett, ahol a betegek elérték az ideális LDL-célértéket, még mindig

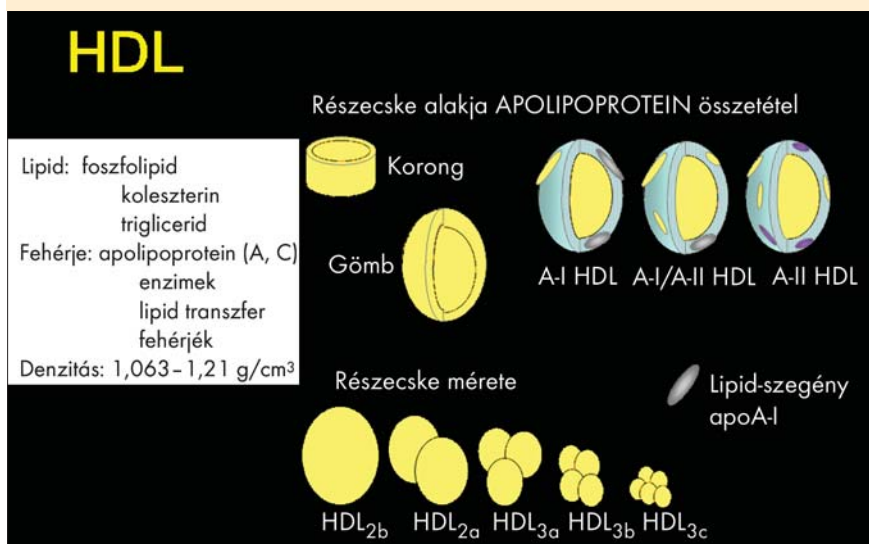
jelentős reziduális rizikó volt észlelhető (9, 10). A TNT-vizsgálatban a 80 mg atorvastatin hatását 10 mg atorvastatinnal hasonlították össze, és azt észlelték, hogy az intenzív LDL-csökkentés ellenére a statinkezelés 22%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményezett a nem intenzíven kezelt csoporthoz képest (10). Annak ellenére,

hogya a statinokkal ma már képesek vagyunk elérni az LDL-célértékeket, a betegek jelentős részénél reziduális makrovaszkuláris eseményt növelő rizikótényező marad 1 mmol/l LDL-csökkenés a major kardiovaszkuláris eseményeket 23%-kal csökkenti, mégis 77%-os reziduális kardiovaszkuláris rizikó marad ezt követően is (11). A hatékony LDL-csökkentés eredményeként egyre több betegünk éri el az LDL-célértéket, de ezen betegek jelentős részénél is a makrovaszkuláris események (miokardiális infarktus, stroke, perifériás artériás érbetegség), és a mikrovaszkuláris szövődmények (retinopathia, nephropathia, neuropathia) jelentős rizikója észlelhető. A Residual Risk Reduction initiative (R<sup>3</sup>i) nemzetközi szervezete szerint a reziduális vaszkuláris rizikó definícióját a következőkben határozta meg: szignifikáns reziduális makro- és mikrovaszkuláris rizikó marad a legtöbb – jelenleg megfelelő LDL-célértéken kezelt és intenzív vérnyomáscsökkentő, valamint vércukor-kontrollban részesülő betegnél.

## A REZIDUÁLIS RIZIKÓ ÖSSZETEVŐI

A PROVE IT-TIMI-vizsgálatban Miller és munkatársai – tanulmányozva a triglicerid és a kardiovaszkuláris események rizikója közötti összefüggést – azt találták, hogy azoknál az egyéneknél, akiknek az LDL-C-szintje 1,8 mmol/l alatt, és a triglicerid értéke 1,7 mmol/l felett volt, szignifikánsan magasabb volt a kardiovaszkuláris események aránya azokhoz képest, akiknek a triglicerid szintje 1,7 mmol/l alatt volt (12). Mamo és munkatársai kimutatták azt, hogy a trigliceridben gazdag kilomikronok a lebontásuk során 45 nm nagyságú részecskékre bomlanak, amelyek képesek a szubendotheliális térbe jutni, és ott elősegíteni az ateroszklerózis folyamatát (13). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a koleszterinen kívül a trigliceridnek is szerepe van az ateroszklerózis és a kardiovaszkuláris események kialakulásában. Castelli és munkatársai a Framingham-tanulmány adatainak elemzése alapján arra hívták fel a figyelmet, hogy az alacsony célértéken lévő 2,6 mmol/l-es LDL-szinttel rendelkező egyéneknél is jelentős mértékben emelkedett a kardiovaszkuláris rizikó akkor, hogyha a HDL

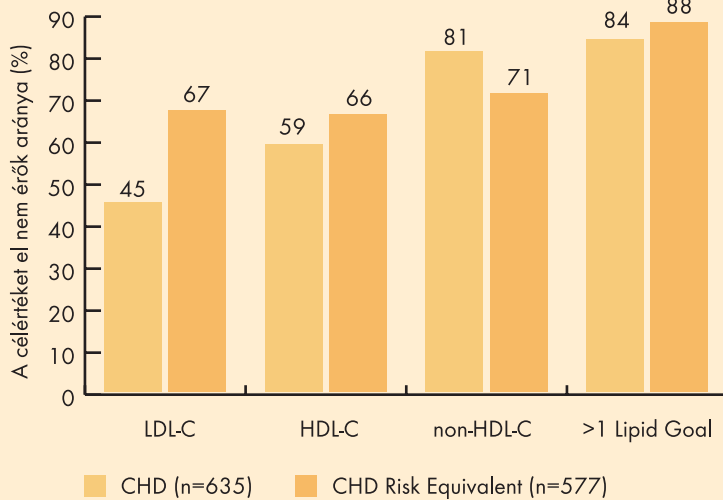
1 ÁBRA: A HDL FORMÁI



szintjük 1 mmol/l alatt van (14). A HDL-nek több formája ismert, amelyeket az apolipoprotein tartalmuk, méretük és a hozzájuk kapcsolódó fehérjék és lipidkomponenseik alapján különböztetünk meg. Az eltérő HDL-részecskék eltérő hatással rendelkeznek (1. ábra). A kicsi HDL3 az a perifériás sejtektől veszi fel a koleszterint, amelyet a májsejtekbe transzportál, ahol a koleszterin epesavvá alakul és ezáltal a szervezet a fölös koleszterin tartalmától megszabadul. Ez az úgynevezett reverz koleszterin transzport, amely jelentős szereppel bír a HDL protektív hatását illetően. Ezen kívül a HDL gátolja a monociták LDL indukálta bejutását a humán aorta szubendotheliális régiójába (15). Emellett gátolja az LDL oxidációját, fokozza az endothelsejtek prosztaciklin szintézisét, szabályozza a thromboxán termelését, és ezáltal gátolja a trombocita-aggregációt. Az endotoxinok kötése révén véd azok proinflammatorikus hatásával szemben (16–25). Ezzel is magyarázható, hogy a korábbi tanulmányok vizsgálatát elvégezve Gordon és munkatársai azt találták metaanalízisükben, hogy 0,026 mmol/l HDL-emelkedés nőknél 3%-kal, férfiaknál 2%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris rizikót (16). A korábbi eredményeket is figyelembe véve az ATP-III megállapította azt, hogy az alacsony HDL (<1 mmol/l) és a magas trigliceridszintek (>3,8 mmol/l) a fokozott kardiovaszkuláris események rizikófaktora (3). Ezért a hipertriglyceridaemiával járó állapotokban a lipidcsökkentő kezelés másodlagos célpontja a non-HDL-C (26, 27). Az

Amerikai Egyesült Államokban keresztmetszeti vizsgálatban határozták meg a lipidparamétereket és azt találták, hogy az idős populáció több, mint 1/3-ánál a HDL-szint alacsonyabb volt. A férfiak 35%-ának a HDL-szintje alacsonyabb volt, mint 1,0 mmol/l, a nők 39%-ánál a HDL 1,3 mmol/l alatt volt (28). Alseikh-Ali és munkatársai vizsgálatai arra hívták fel a figyelmet, hogy az ISZB ekvivalenssel rendelkező magas rizikójú betegek 67%-a nem érte el az LDL-célértéket, 66%-a a HDL-célértéket és 71%-a a non-HDL-célértéket (2. ábra) (29). Ez azért is érdekes, mert Stanek és munkatársai vizsgálatai arra mutattak rá, hogyha minden lipidparaméterben elérték a célértéket a betegek, akkor a kardiovaszkuláris esemény rizikója jelentősen csökkent. Ha egyik lipidparaméterben sem érték el a célértéket, akkor viszont másfélszeresre nőtt. Ha csak egy lipidérték volt optimális, akkor 22%-kal nőtt a kardiovaszkuláris rizikó (30). Ennek a jelentőségét Simko és munkatársai vizsgálatai is alátámasztják, akik kimutatták azt, hogyha a betegek minden lipidparaméterben elérik a célt, akkor a kardiovaszkuláris események költsége szignifikánsan csökken azon betegekhez képest, akik nem érik el a célértékeket (31). Diabéteszben az egészségügyi ráfordítások nagy részét a makro- és mikrovaszkuláris komplikációk kezelésére fordítjuk. 24% a neurológiai, 31% a perifériás vaszkuláris betegségek, 28% a kardiovaszkuláris, 29% a vesebetegségek és 15% a szemszövődmények kezelésére fordítódik (32).

2. ÁBRA: A CÉLÉRTÉKET EL NEM ÉRŐK ARÁNYA ISZB-BEN



### A CUKORBETEGSÉG ÉS A REZIDUÁLIS RIZIKÓ

Az előbbi adatok társadalmi szintű jelentőségét az is aláhúzza, hogy a diabetes mellitus gyakorisága nemzetközi méretekben és hazánkban is jelentős mértékben nő. Ezzel párhuzamosan a metabolikus szindróma előfordulása is a felnőtt lakosság 20-40%-ánál figyelhető meg. Ezekben az anyagcsere-állapotokban gyakran a kardiovaszkuláris rizikótényezők kombinációja fordul elő, amely jelentős mértékben fokozza a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását. Így például diabéteszben és inzulinrezisztenciával jellemezhető állapotokban észlelhető a hypertriglyceridaemia, a kicsi denz LDL felszaporodása és az alacsony HDL-szint (3. ábra). Ezek a lipideltérések is hozzájárulnak ahhoz, hogy diabetes mellitus a felnőttkori vakság vezető oka, nagyon gyakran felnőttkori veseelégtelenséghez vezet, a nem traumatikus lábamputáció 60%-áért felel. Cukorbetegségben 2-4-szer gyakoribb a cerebrovaszkuláris betegség és a stroke, 5-10 évvel csökken a betegek várható élettartama (33). Korábbi tanulmányok alapján az intenzív vércukorkontroll nem eredményez további kardiovaszkuláris esemény-csökkenést 2-es típusú diabéteszes betegeknél. Az ACCORD-vizsgálatban az intenzív glikémiás kontroll 22%-kal növelte a halálozást (34). Az ADVANCE-vizsgálatban az intenzív glikémiás kontroll nem eredményezett kedvezőbb hatást a konvencionálisan kezelt betegekhez képest a makrovaszkuláris eseményekben, a kardiovaszkuláris eredetű halálozásban és az egyéb eredetű halálozásban (35, 36). A VADT-vizsgálat alapján az intenzív glikémiás kontroll kedvező hatást sugall, de statisztikailag nem bizonyult szignifikánsan hatásosabbnak a primer végpont, az összesített kardiovaszkuláris események tekintetében (37). A hypertriglyceridaemia diabéteszben észlelt jellegzetes eltérés, amely a makrovaszkuláris reziduális rizikó egyik fontos faktora. Ezt bizonyítja a PROVE IT-TIMI- tanulmány is, amelyben az 1,8 mmol/l LDL-nél kisebb értéket elért betegeknél azt találták, hogy 2,3 mmol/l-nél magasabb triglicerid értékkel rendelkező betegek körében 56%-kal emelkedett a halálozás, a miokardiális infarktus vagy az akut koronária szindróma rizikója, a 2,3 mmol/l-nél kisebb triglicerid értékkel rendelkezőkhöz képest (12). A HDL is a reziduális rizikó egyik fontos faktora, mint azt a PROCAM-tanulmány is igazolta. Az alacsony HDL-szint a kardiovaszkuláris betegség független előrejelzője 2,6 mmol/l-nél kisebb LDL-érték esetén is (38). A TNT-tanulmány is azt bizonyította, hogy a kardiovaszkuláris esemény gyakorisága 39%-kal csökkent a magas HDL-kvartilisekben (39). A dyslipidaemia nemcsak a makrovaszkuláris, hanem a mikrovaszkuláris eseményekben is jelentős szereppel bír. A korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a statinok kedvező hatást fejtenek ki a nephropathiára, de nem mutattak szignifikáns kedvező hatást egyéb mikrovaszkuláris komplikációkra (40-44). A kardiovaszkuláris rizikó közül kiemelt szereppel bíró vérnyomás-kontroll sem hat a mikrovaszkuláris szövödmények teljes spektrumára. Így pl. az UKPDS-tanulmányban a vérnyomáscsökkentés 47%-os látásélesség-csökkenést eredményezett, és nem volt különbség a neuropathia, vagy a vesebetegség rizikójában (45). Az ADVANCE-vizsgálatban az agresszív vérnyomáscsökkentés nem befolyásolta a mikrovaszkuláris eseményeket (35). A DIRECT-Protect 2-vizsgálatban a renin-angiotenzinrendszer candesartannal történő gátlása nem csökkentette szignifikánsan a diabéteszes retinopathia progresszióját 2-es típusú diabéteszes betegeknél.

dása és az alacsony HDL-szint (3. ábra). Ezek a lipideltérések is hozzájárulnak ahhoz, hogy diabetes mellitus a felnőttkori vakság vezető oka, nagyon gyakran felnőttkori veseelégtelenséghez vezet, a nem traumatikus lábamputáció 60%-áért felel. Cukorbetegségben 2-4-szer gyakoribb a cerebrovaszkuláris betegség és a stroke, 5-10 évvel csökken a betegek várható élettartama (33). Korábbi tanulmányok alapján az intenzív vércukorkontroll nem eredményez további kardiovaszkuláris esemény-csökkenést 2-es típusú diabéteszes betegeknél. Az ACCORD-vizsgálatban az intenzív glikémiás kontroll 22%-kal növelte a halálozást (34). Az ADVANCE-vizsgálatban az intenzív glikémiás kontroll nem eredményezett kedvezőbb hatást a konvencionálisan kezelt betegekhez képest a makrovaszkuláris eseményekben, a kardiovaszkuláris eredetű halálozásban és az egyéb eredetű halálozásban (35, 36). A VADT-vizsgálat alapján az intenzív glikémiás kontroll kedvező hatást sugall, de statisztikailag nem bizonyult szignifikánsan hatásosabbnak a primer végpont, az összesített kardiovaszkuláris események tekintetében (37). A hypertriglyceridaemia diabéteszben észlelt jellegzetes eltérés, amely a makrovaszkuláris reziduális rizikó egyik fontos faktora. Ezt bizonyítja a PROVE IT-TIMI- tanulmány is, amelyben az 1,8 mmol/l LDL-nél kisebb értéket elért betegeknél azt találták, hogy 2,3 mmol/l-nél magasabb triglicerid értékkel rendelkező betegek körében 56%-kal emelkedett a halálozás, a miokardiális infarktus vagy az akut koronária szindróma rizikója, a 2,3 mmol/l-nél kisebb triglicerid értékkel rendelkezőkhöz képest (12). A HDL is a reziduális rizikó egyik fontos faktora, mint azt a PROCAM-tanulmány is igazolta. Az alacsony HDL-szint a kardiovaszkuláris betegség független előrejelzője 2,6 mmol/l-nél kisebb LDL-érték esetén is (38). A TNT-tanulmány is azt bizonyította, hogy a kardiovaszkuláris esemény gyakorisága 39%-kal csökkent a magas HDL-kvartilisekben (39). A dyslipidaemia nemcsak a makrovaszkuláris, hanem a mikrovaszkuláris eseményekben is jelentős szereppel bír. A korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a statinok kedvező hatást fejtenek ki a nephropathiára, de nem mutattak szignifikáns kedvező hatást egyéb mikrovaszkuláris komplikációkra (40-44). A kardiovaszkuláris rizikó közül kiemelt szereppel bíró vérnyomás-kontroll sem hat a mikrovaszkuláris szövödmények teljes spektrumára. Így pl. az UKPDS-tanulmányban a vérnyomáscsökkentés 47%-os látásélesség-csökkenést eredményezett, és nem volt különbség a neuropathia, vagy a vesebetegség rizikójában (45). Az ADVANCE-vizsgálatban az agresszív vérnyomáscsökkentés nem befolyásolta a mikrovaszkuláris eseményeket (35). A DIRECT-Protect 2-vizsgálatban a renin-angiotenzinrendszer candesartannal történő gátlása nem csökkentette szignifikánsan a diabéteszes retinopathia progresszióját 2-es típusú diabéteszes betegeknél.

3. ÁBRA: JELLEMZŐ LIPIDELTÉRÉSEK INZULINREZISZTENCIÁBAN

	Inzulin szenzitív	Inzulin rezisztens
	↓ TG ↑ HDL	↑ TG ↓ HDL
	Normál LDL	Small dense LDL

ISZB kockázat

- Hypertriglyceridaemia
- Kvalitatív LDL partikulum változások
- Alacsony HDL

4 ÁBRA: AZ R<sup>3</sup>i FELÉPÍTÉSE

(46). Az intenzív glikémiás kontroll sem hat a mikrovaszkuláris szövődmények teljes spektrumára. Így például az UKPDS-tanulmányban a HbA<sub>1c</sub>-csökkenés 37%-os kombinált mikrovaszkuláris esemény-csökkenéssel járt (45). Az ADVANCE-vizsgálatban az intenzív glikémiás kontroll a neurothia 21%-os csökkenését hozta létre, de nem hatott szignifikánsan a retinopathiára (36). A multifaktoriális intenzív kezelés –, amely magába foglalta a statin+életmód-kezelést is –, sem védte ki a mikrovaszkuláris betegségek progresszióját a 2-es típusú diabéteszes betegek több mint 50%-ánál. A STENO-2-tanulmányban az intenzív orális antidiabetikus kezelés, antihipertenzív és lipidcsökkentő terápia mellett is a betegek 51%-ánál volt megfigyelhető a retinopathia progressziója, 25%-ánál nephropathia fejlődött ki, és 55%-ánál a perifériás neuropathia progresszióját észlelték (44, 47).

### TERÁPIÁS IRÁNYELVEK

Ezek az adatok arra utalnak, hogy a korábbi terápiás megközelítések – annak ellenére, hogy a kardiovaszkuláris rizikóban jelentős szerepet játszó vérnyomás, vércukor, vagy LDL-csökkentést, vagy ezek együttesét célozták meg, – a betegek jelentős részénél nem csökkentették a kardiovaszkuláris kockázatot és jelentős reziduális rizikó maradt vissza. Amennyiben csökkenteni szeretnénk a kardiovaszkuláris

események előfordulását, szükséges a kezelésben is a holisztikus megközelítés, azaz törekedni kell arra, hogy minden paraméterben lehetőleg érjük el a célértékeket. Így nem elégedhetünk meg csak az LDL-célérték elérésével, hanem a reziduális rizikó csökkentése érdekében törekedni kell a HDL- és a triglicerid-célértékek elérésére is (48). Ma már lehetőségünk van arra, hogy a betegek jelentős részénél ezeket elérjük, hiszen rendelkezésünkre áll az a terápiás arzenál, amelynek segítségével monoterápiában, vagy kombinációs kezelésben biztosítható a betegek széles körénél mindhárom lipidparaméter vonatkozásában a célérték elérése. A terápia első lépése a diéta: a napi kalóriabevitel számolásán kívül az omega-6 és omega-3 zsírsav bevitelének fokozása is. Kedvező hatást gyakorolhat a zsírszegény, megfelelő mennyiségű komplex szénhidrátot tartalmazó diéta, amely javíthatja a dyslipidaemiát (49–55). A másik fontos lépés a fizikai aktivitás. Epidemiológiai tanulmányok azt mutatták, hogy a fizikai aktivitás fokozása 50%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést hozott létre 2-es típusú diabéteszes egyéneknél (56, 57). A cukorbetegyeknél a fokozott fizikai aktivitás szoros, inverz kapcsolatot mutatott a halálozással (58). Rendszeres fizikai aktivitás javította az inzulin-szenzitivitást, a glikémiás kontrollt és kedvező hatást fejtett ki a lipidprofilra, azaz növelte a HDL-

szintet, csökkentette a koleszterin/HDL arányt és a triglicerid szintet. Ez a hatás még akkor is létrejött, ha jelentős test-súlycsökkenést nem észleltek (59). Egy, mintegy 43.000 beteget magába foglaló tanulmány azt mutatta, hogy a statinkezelt férfiak 68%-ában megelőzhető a koronária-esemény abban az esetben, ha megfelelő életmódot folytatnak (53). Az életmód-változtatást követően a gyógyszeres kezelés jön szóba. A gyógyszerek közül a statinok és az ezetimib elsősorban az összkoleszterinszintet és az LDL-t csökkentik, míg a fibrátok és az acidum nicotinicum trigliceridszint-csökkentő és HDL-szint emelő hatással bírnak. Amennyiben monoterápiában nem érünk el eredményt, a fenti szerek kombinációja is szóba jön (60).

### A RESIDUAL RISK REDUCTION INITIATIVE (R<sup>3</sup>i)

Az előbb említett elvek csak akkor valósulhatnak meg, ha ezek tudatosulnak is a mindennapi ellátásban szerepet játszó szakemberek számára. Ennek elősegítése érdekében hozták létre a Residual Risk Reduction Initiative szervezetet és programokat (4. ábra). Az R<sup>3</sup>i nemzetközi szervezetei az egész világot behálózzák. A szervezetet nemzetközi irányító bizottság vezeti, amely a nemzeti irányító hatóságokon keresztül hat a nemzeti testületekre, amelyek a specialisták véleményét formálva segítik elő az előbb említett elvek érvényesülését. A tudományos programokban nemzetközi epidemiológiai, multicentrikus vizsgálatokat végeznek, és nemzetközi tudományos támogatási lehetőségeket biztosítanak annak érdekében, hogy még több bizonyítékot szolgáltatassanak a reziduális rizikó csökkentésére. A kutatást a Harvard Medical School irányítja, és a világ számos országát foglalja magába, valamint mind a mikrovaszkuláris, mind a makrovaszkuláris epidemiológiai vizsgálatokra kiterjed. A mikrovaszkuláris epidemiológiai vizsgálatokban a cél az, hogy alátámasszák azt a feltevést, hogy a magas triglicerid-, és/vagy alacsony HDL-szint a 2-es típusú diabéteszes betegekben a jelenlegi sztenderd terápia mellett hozzájárul a mikrovaszkuláris szövődményekhez. A makrovaszkuláris epidemiológiai vizsgálatokban is

azt szeretnék alátámasztani, hogy a magas triglicerid- és alacsony HDL-érték a jelenlegi ajánlások alapján optimálisan kezelt betegeknél hozzájárul a makrovaszkuláris szövődményekhez. Az oktatói programokban globális képzési programokkal, weboldalakkal, konferenciákkal, internetes szemináriumokkal („webinar”) biztosítják a legújabb ismeretek és az oktatói anyagok minél szélesebb körű elérhetőségét.

Támogatják a szakmai csoportok kollektív laborációját, és elősegítik a szakmai csoportoknak a politika formálással való találkozását. A publikációk és legújabb evidenciák ismeretében ajánlásokat, terápiás algoritmusokat dolgoznak ki, amelyekkel segítik a legújabb ismeretek mindennapi gyakorlatba történő beépítését. Ez a program így nemcsak a szaktudás szakemberekhez való eljutását segíti, hanem

olyan politikai környezetet is szeretne teremteni, amely biztosítaná azt, hogy a döntéshozók – megismerve a tényadatokat – olyan egészségpolitikai döntéseket hozzanak létre, amelyekkel elősegítik az előbb említett programok minél szélesebb körben való alkalmazását, és ezáltal a kardiovaszkuláris rizikó csökkenését, megakadályozva így a betegek százainak és ezreinek életminőség romlását és halálát.

## IRODALOM

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. 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.
3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
6. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
7. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI et al. Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet.Med* 2002; 19: 201–211.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N.Engl.J Med* 2005; 352: 1425–1435.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
12. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
13. Mamo JC, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 141 Suppl 1: S63–S69.
14. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 Suppl A: 5A–10A.
15. Navab M, Imes SS, Hama SY, et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991; 88: 2039–2046.
16. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
17. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 737–741.
18. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 383–388.
19. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233–241.
20. Barter PJ, Clay MA, Rye KA. High density lipoproteins: the antiatherogenic fraction. In: P.J. Barter and K.A. Rye, Editors, *Plasma Lipids and Their Role in Disease*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, Amsterdam 1999; 5: 85–107.
21. Charo IF. Monocyte-endothelial cell interactions. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 335–343.
22. Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, Miller RW, Cannon PJ. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; 257: 6653–6655.
23. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2525–2532.
24. Nofer JR, Walter M, Kehrel B et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diaclyglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 861–869.
25. Lerch PG, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo. *Thromb.Haemost.* 1998; 80: 316–320.
26. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
28. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
29. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1499–1501.
30. Stanek EJ, Sarawate C, Willey VJ, Charland SL, Cziryak MJ. Risk of cardiovascular events in patients at optimal values for combined lipid parameters. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 553–563.
31. Simko RJ, Cziryak MJ, Quimbo R, Sarawate C, Burge RT. The effects of multiple lipid goal attainment on cardiovascular events and costs. Presented at: National Lipid Association Annual Meeting; Scottsdale, AZ; 2007.
32. American Diabetes Association. *ADA. Diabetes Care* 2008; 31: 20.
33. NIDDK. National Diabetes Statistics fact sheet. HHS, NIH, 2006.
34. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N.Engl.J Med* 2008; 358: 2545–2559.
35. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. 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.
36. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with

- type 2 diabetes. *N.Engl.J Med* 2008; 358: 2560–2572.
37. Abraira C. Study background, design, on-study glycemic separation, and risk factor control. In: *Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes—the VA Diabetes Trial*. Presentation at the American Diabetes Association 68th Annual Meeting and Scientific Sessions, San Francisco, 2008.
  38. Assmann G. Dyslipidaemia and global cardiovascular risk: clinical issues. *European Heart Journal Supplements F* 2006; 8: 40–46.
  39. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N.Engl.J Med* 2007; 357: 1301–1310.
  40. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc.Nephrol.* 2006; 17: 2006–2016.
  41. Tonelli M, Isles C, Craven T et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171–178.
  42. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc.Nephrol.* 2007; 2: 1131–1139.
  43. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. 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.
  44. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N.Engl.J Med* 2003; 348: 383–393.
  45. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
  46. Sjalie AK, Klein R, Porta M et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1385–1393.
  47. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N.Engl.J Med* 2008; 358: 580–591.
  48. III. Magyar Kardiológusok Konszenzus Konferencia. *Metabolizmus* 2009; Supplementum A: 3–94.
  49. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. The effects of low-fat, high-carbohydrate diets on plasma lipoproteins, weight loss, and heart disease risk reduction. *Curr Atheroscler.Rep.* 2005; 7: 421–427.
  50. Brousseau ME, Schaefer EJ. Diet and coronary heart disease: clinical trials. *Curr Atheroscler.Rep.* 2000; 2: 487–493.
  51. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1379–1387.
  52. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–1459.
  53. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
  54. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903.
  55. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 2007; 43: 65–77.
  56. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl.Physiol* 2005; 99: 1193–1204.
  57. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 744–752.
  58. Trichopoulos A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulos D. Diet and physical activity in relation to overall mortality amongst adult diabetics in a general population cohort. *J Intern.Med* 2006; 259: 583–591.
  59. DeFronzo RA, Sherwin RS, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* 1987; 36: 1379–1385.
  60. Adapted from Braunwald. *Heart Disease* 1997; 5: 847.