

SZTANEK FERENC DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

MÉRFÖLDKŐVIZSGÁLATOK A DIABETOLÓGIÁBAN, AVAGY A KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOKTÓL A LEGÚJABB AJÁNLÁSIG

A 2-es típusú cukorbetegség fokozott kardiovaszkuláris rizikóval társul, a magas vércukorszint fontos szerepet játszik a kardiovaszkuláris és a mikrovaszkuláris szövődmények kialakításában. Korábban a UKPDS- és a DCCT-vizsgálatok igazoltak kedvező kardiovaszkuláris kimenetelt 2-es és 1-es típusú cukorbetegéknél a szoros vércukorkontroll hatására, amely az összhalálozás jelentős csökkenésével is társult. Azonban ezt követően a nagy prospektív vizsgálatok (ACCORD, ADVANCE, VADT) nem igazolták a halálozás csökkenését intenzíven kezelt 2-es típusú cukorbetegéknél. 2008 óta a roziglitazonnal kapcsolatos kedvezőtlen kardiovaszkuláris szövődmények miatt az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal kardiovaszkuláris kimenetelt megítélő vizsgálatokat ír elő a kardiovaszkuláris biztonságosság megítélésére a glikémiás hatékonyság igazolásán túl. A DPP4-gátlók esetén kardiovaszkuláris biztonságosság igazolódott. A GLP1-analógok kedvező hatással voltak kardiovaszkuláris mortalitásra és a renális végpontokra 2-es típusú cukorbetegségben. Az SGLT2-gátlók csökkentették a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, főleg olyan 2-es típusú cukorbetegéknél, akiknél korábban ismert volt kardiovaszkuláris betegség, és csökkentették a vesebetegségek progresszióját is. Az Amerikai Diabetes Társaság és az Európai Diabetes Társaság megújította a 2018-ban kiadott szakmai állásfoglalását a 2-es típusú cukorbetegség kezelésével kapcsolatosan a 2019-ben megjelent, friss kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok eredményei alapján. A szerző megpróbálja összefoglalni a jelenleg elérhető kardiovaszkuláris kimenetelt megítélő, diabétológiai témájú klinikai vizsgálatokat és az újdonságokat a 2-es típusú cukorbetegség modern kezelésében.

KULCSSZAVAK: 2-es típusú cukorbetegség, kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok, GLP1-analógok, DPP4-gátlók, SGLT2-gátlók

KEY MILESTONES STUDIES IN DIABETES: FROM CARDIOVASCULAR OUTCOME TRIALS TO LATEST GUIDELINE. TYPE 2 DIABETES IS ASSOCIATED WITH INCREASED CARDIOVASCULAR RISK. HYPERGLYCEMIA PLAYS AN IMPORTANT ROLE IN THE INITIATION OF CARDIOVASCULAR AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS. PREVIOUSLY THE UKPDS AND DCCT STUDIES HAVE DEMONSTRATED IMPROVED CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOR TYPE 2 AND TYPE 1 DIABETIC PATIENT WITH TIGHT GLUCOSE CONTROL, INCLUDING A SIGNIFICANT REDUCTION IN RISK OF DEATH FROM ANY CAUSE. HOWEVER, THE SUBSEQUENT PROSPECTIVE TRIALS (ACCORD, ADVANCE, VADT) HAVE FAILED TO DEMONSTRATE A MORTALITY BENEFIT WITH INTENSIVE GLYCEMIC CONTROL IN TYPE 2 DIABETES. SINCE 2008, CONCERNS ABOUT CARDIOVASCULAR SAFETY OF ROSIGLITAZONE, US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION HAS REQUIRED LARGE CARDIOVASCULAR OUTCOMES TRIALS FOR ALL NEW ANTIDIABETIC THERAPIES TO DEMONSTRATE CARDIOVASCULAR SAFETY IN ADDITION TO GLYCEMIC BENEFIT. THE DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS HAVE DEMONSTRATED NON-INFERIORITY IN TERMS OF CARDIOVASCULAR SAFETY COMPARED TO PLACEBO. TREATMENT WITH GLP-1 ANALOGUES HAS BENEFICIAL EFFECTS ON CARDIOVASCULAR MORTALITY, AND KIDNEY OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. SGLT2 INHIBITORS HAVE REDUCED THE RISK OF HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE, PREDOMINANTLY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ESTABLISHED CARDIOVASCULAR DISEASE, AND THEY HAVE ALSO BEEN SHOWN TO DELAY THE PROGRESSION OF KIDNEY DISEASE. THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) AND THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD) HAVE UPDATED THEIR 2018 RECOMMENDATIONS ON MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES, FOCUSED ON RESULTS OF RECENT CARDIOVASCULAR OUTCOMES TRIALS PUBLISHED IN 2019. IN THIS REVIEW, THE AUTHOR SUMMARIZES THE CURRENT KNOWLEDGE OF CLINICAL TRIALS IN DIABETES AND HIGHLIGHTS RECENT ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES.

KEYWORDS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS, CARDIOVASCULAR OUTCOMES TRIALS, GLP1-ANALOGUES, DPP4-INHIBITORS, SGLT2-INHIBITORS

BEVEZETÉS

Az Európai Diabetes Társaság (EASD) és az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2018-ban közös konszenzusriportot adott közre a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésével kapcsolatban (1) (1. ábra). Nem kérdéses, hogy időszerű volt a korábban 2015-ben megfogalmazott szakmai állásfoglalás megújítása a rendelkezésre álló új ismeretek, az egyre bővülő terápiás lehetőségek miatt. A konszenzus hangsúlyozza az individualizált, betegközpontú kezelést, amelynek során a beteg és a cukorbetegség körülményeit, valamint a választandó gyógyszer jellegzetességeit szükséges mérlegelni, és ezek alapján egyénre szabott kezelési célokat kijelölni. Javasolt a vércukor-önellenőrzés, a rendszeres tanácsadás és betegedukáció időnkénti aktualizálása. Az életmódi terápia sikertelensége esetén az első választandó orális antidiabetikumként a metformin erősítette meg az állásfoglalás, és a továbblépés során kombinációs kezelés választásakor a kardiovaszkuláris kockázat meghatározása indokolt. Ateroszklerotikus eredetű szívbetegség esetén GLP1-analóg, ha valamilyen okból nem adható, akkor SGLT2-gátló adása javasolt. Ha szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség áll fenn, akkor SGLT2-gátló, és ha ez nem jön szóba, akkor GLP1-analóg javasolt második készítményként. A hypoglykaemia-kockázat csökkentésére hazánkban a DPP4-gátlók jöhetnek szóba, a tiazolidindionok Magyarországon már csak korlátozott ideig lesznek elérhetőek. Ha a testsúlycsökkenésnek van kiemelkedő jelentősége, akkor a metformin mellé GLP1-analóg vagy SGLT2-gátló adása javasolt. Szulfanilurea készítmény elsősorban a kezelés költségének minimalizálására való igény esetén kerül előtérbe. Az ADA/EASD szakértői munkacsoportja update konszenzusriport formájában 2019. decemberben aktualizálta az állásfoglalást, amelyet új ajánlásokkal egészítettek ki az időközben megismert tanulmányok eredményei alapján (2). Az egyre bonyolultabbá váló terápiás algoritmusok megértéséhez érdemes összefoglalni azokat a frissebb és régebbi nagy kardiovaszkuláris vizsgálatokat, amelyek eredményei alapján

végül a továbbra sem kifogásolhatatlannak mondható szakmai konszenzus és update-változata megszülethetett.

A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT JELENTŐSÉGE A CUKORBETEGSÉGBEN

A kardiovaszkuláris szövődmények értékelése a cukorbetegség körében egy 1998-ban megjelent, *Haffner és munkatársai* által végzett prospektív kohorsz vizsgálattal került a figyelem középpontjába, ahol 7 éves követés során 1373 nem diabéteszes és 1059, 2-es típusú cukorbeteg adatait hasonlították össze az elszenvedett halálos vagy nem halálos akut miokardiális infarktus mint elsődleges végpont szempontjából. A korábban infarktust elszenvedő nem cukorbetegéknél a szívizominfarktus gyakorisága (18,8%) hasonló volt a diabéteszes, de infarktuson még át nem esett betegekéhez (20,2%), és megállapították, hogy a cukorbetegség ismételt infarktusa előfordulása több mint kétszerese (45%) a korábban infarktust még el nem szenvedett cukorbeteg vagy a nem diabéteszes betegek ismételt infarktusaénak (3).

A fenti vizsgálat eredményeit széles körben úgy prezentálták, hogy a T2DM korábbi kardiális előzmény nélkül is egy elszenvedett infarktusnak megfelelő metabolikus állapotnak tekinthető, azaz koronáriabetegéknél alkalmazott multifaktoriális rizikócsökkentés és gyógyszeres kezelés indokolt a koronáriaeseményen még át nem esett 2-es típusú cukorbetegéknél is. Azóta több vizsgálat történt különféle populációkon ezen adatok általánosíthatóságával kapcsolatosan, számos szakmai fórumon vitatták az eredményeket, és ezek alapján azt mondhatjuk, hogy az individuális sajátosságok figyelembevételével a T2DM mint kardiovaszkuláris (CV) kockázatot jelentő betegség 7-8 éves fennállását követően tekinthető infarktus-ekvivalens állapotnak (4, 5). A nagy európai szívinfarktus-regiszterek (SWEDEHEART – Svédország, MINAP – Egyesült Királyság, AMI Plus Registry – Svájc) és az amerikai egészségügyi adatbázis (NHANES) szív- és érrendszeri halálozást értékelő vizsgálata alapján elmondható, hogy a cukorbetegség körében kb. 1,5-2,5-szeres a

szívizominfarktus előfordulása a nem cukorbeteg populációhoz képest (6, 7, 8). Ezekhez az adatbázisokhoz csatlakozik Európában negyedikként a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter, amelynek a 2015. évi statisztikai elemzése azt mutatta, hogy a magyar betegek fiatalabb életkorban szenvednek el ST-elevációs szívinfarktus, az intervencióval járó beavatkozást gyakran már korábbi szívinfarktus előzi meg (16,3 vs. 8,3%), és majdnem kétszerese a cukorbetegé aránya (26,4 vs. 14,1%) a svéd adatokhoz képest (9).

MÉRFOLDKÖVIZSGÁLATOK AZ ANTIHYPERGLYKAEMIÁS KEZELÉSBEN

1998-ban kerültek bemutatásra a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) eredményei, amely során 3867, illetve 1704 T2DM-betegnél az intenzív kezelés (szulfanilurea, metformin és inzulin) hatását vizsgálták a késői szövődmények kialakulása szempontjából (10, 11). A vizsgálat során kedvezőnek találták az intenzív kezelés hatását a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásának lassítására, azonban azt állapították meg, hogy a makrovaszkuláris (tehát a CV) szövődmények megelőzése csak komplex módon, a szénhidrát- és lipidanyagcsere, valamint a vérnyomás együttes rendezésével érhető el, és az eredmény szempontjából nem tűnt lényegesnek, hogy milyen terápiával érjük el a tartósan jó vércukorszintet (itt a $HbA_{1c} < 7\%$ értéket jelölték meg). Ekkor már ismertük az 1993-ban közölt Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) eredményeit (12), amelyben 1441, 1-es típusú cukorbeteg (T1DM) az intenzív inzulinkezelés hatását vizsgálta a szövődmények tekintetében, és igazolta, hogy a szénhidrát-anyagcsere tartós rendezésével jelentősen mérsékelhető a mikrovaszkuláris komplikációk (retinopathia, nephropathia, neuropathia) kialakulása és progressziója, azonban makrovaszkuláris szövődmények (itt a CV-eredetű összhalálozást vizsgálták) jelentős csökkentése nem volt elérhető. A hosszú távon kialakuló CV-szövődmények felderítésére a DCCT és a UKPDS utánkötéses vizsgálatát végezték el az elmúlt évtizedben. 2005-ben a DCCT/EDIC-

vizsgálat igazolta az intenzív kezelés hatékonyságát T1DM-ben a kardiovaszkuláris halálozás szempontjából (13). 2008-ban jelent meg a UKPDS betegeknek 10 éves követési eredménye (14), amely a szulfanilureával és inzullinnal intenzíven kezeltknél a mikrovaszkuláris szövődmények 24%-os, a miokardiális infarktus 15%-os és az összhála-lozás 13%-os szignifikáns relatív rizikócsökkenését igazolta a konvencionális (diétával) kezelt T2DM-betegekhez képest. A metforminnal kezelt cukorbeteg esetén még kifejezettebb, 33%-os rizikócsökkenést találtak a szívizominfarktus, és 27%-os csökkenést az összhála-lozás szempontjából, azonban nem volt kimutatható szignifikáns javulás a mikrovaszkuláris szövődmények szempontjából. Sem a szulfanilurea-inzulin-, sem a metforminon nem igazolódott jelentős javulás az intenzív kezelés hatására a stroke és a perifériás érbetegség kialakulásának előfordulásában (14). Megjegyzendő, hogy a UKPDS-vizsgálat és a 10 éves obszervációs jellegű utánkövetésének eredményei a mai klinikai vizsgálatok elvárásainak nem felelnek meg, így a nem véletlen besorolásos, nem placebo-kontrollált elrendezéséből adódóan a metformin kardiovaszkuláris előnyeinek egyértelmű bizonyítása nagy betegszámú, a modern standardoknak megfelelő vizsgálat keretében jelenleg is várat magára (15). Szintén 2008-ban ismerhettük meg az ADVANCE- és ACCORD-vizsgálatok, 2009-ben pedig a VADT eredményeit. Az ADVANCE-vizsgálatban 11 400 beteg bevonásával, gliklazid adásával intenzifikált T2DM-betegek összehasonlítását végezték el a standard terápiához képest. A mikrovaszkuláris szövődmények közül az újonnan kialakult nephropathia esetén jelentős, 21%-os rizikócsökkenést igazoltak az intenzív glükózkontroll hatására, a retinopathia és a neuropathia szempontjából nem volt szignifikáns a javulás, azonban a makrovaszkuláris primer végpontokban (nem halálos miokardiális infarktus, nem halálos stroke és összes CV-halálozás) esetén nem igazolódott előnye a HbA_{1c}-célértékre történő intenzív kezelésének (16). Csalódást keltő volt az ACCORD-vizsgálat is, amelyben 10 251 intenzíven kezelt T2DM-

beteg esetén szignifikánsan, 35%-kal emelkedett meg a CV-eredetű halálozás rizikója, habár a nem halálos szívizominfarktusok előfordulása 24%-kal alacsonyabb volt a standard terápiában részesülő betegekknél (17). A VADT-vizsgálatban 1791 intenzíven kezelt veterán T2DM-beteg intenzív kezelése során a mikroalbuminuriával jellemezhető nephropathia javulása mutatkozott, a retinopathia és a neuropathia progresszióját nem befolyásolta az intenzív glükózkontroll, ahogy a major CV-események kialakulását sem (18). Elvégezték az ACCORD- és a VADT-vizsgálatok utánkövetését is. Az előbbi esetén az intenzív glükózkontroll semleges volt az összhála-lozásra és a nem halálos szívizominfarktus előfordulására, azonban a szív-ér rendszer eredetű halálozás incidenciája 9 év után is magasabbnak bizonyult az intenzíven kezelt körében (19). A VADT betegeknek közel 10 éves utánkövetésével a fő kardiovaszkuláris események (szívinfarktus, stroke, szívelégtelenség, iszkémiás eredetű gangréna miatti végtag-amputáció és CV-eredetű halálozás összevont végpontként értékelve) szempontjából az intenzív terápiás csoportnál kedvezőbb kimenetelt találtak, azonban az összhála-lozás szempontjából nem volt különbség a standardkezelési csoporttal összehasonlítva (20). Ezen vizsgálatok elkeserítő eredményei alapján a szakmai ajánlások éveken keresztül a szigorú, intenzív glükózkontroll helyett a CV-rizikótényezők (dohányzás, dyslipidaemia, vérnyomás stb.) hathatós kezelését javasolták a cukorbetegknél is, és a fokozott hypoglykaemia-kockázatra tekintettel az intenzív vércukorrendezés és a HbA_{1c} normálérték közelébe történő csökkentése nem tűnt általánosítható terápiás törekvésnek (21).

KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOK A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

2007-ben jelent meg Nissen és Wolsky metaanalízise, amely a tiazolidindionok egyik képviselőjével, a roziglitazonnal összefüggő CV-halálozást

vizsgálta adatbázis-elemzéssel 2-es típusú cukorbeteg esetén. Az elemzés szignifikánsan, 43%-kal magasabbnak találta a szívizominfarktus előfordulását a roziglitazonnal kezeltknél, és a CV-halálozás relatív kockázat 64%-kal volt magasabb, habár ez a változás nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (22). A közlemény hatására 2008-ban a gyógyszer felírhatóságát jelentősen szigorították az USA-ban, Európában a forgalomból is kivonták a készítményt. A jelentős sajtóvisszhang és szakmai viták hatására 2008-tól az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet (FDA) az új antidiabetikumok klinikai engedélyezését szigorú követelményekhez kötötte, amelyeket a CV-biztonságosság szempontjából a készítményeknek teljesíteniük kell (23). A tiazolidindionok megítélését nem segítette az a tény, hogy 2009-ben publikálták a roziglitazon CV-hatását elemző RECORD-vizsgálatot, amely noninferioritást igazolt a CV-halálozás, a szívizominfarktus és a stroke előfordulása szempontjából, azonban a szívelégtelenség miatti hospitalizáció több mint kétszeresére emelkedett a roziglitazon szedése mellett. Ezenkívül a felső és alsóvégtagi csonttörések incidenciája is magasabb volt az aktív kontrollcsoporthoz képest (24). Ekkorra már számos kritika érte a Nissen-féle metaanalízist a statisztikai elemzés szempontjából, maga Nissen is újraértékelte az eredményeket 2010-ben, és megállapította, hogy a roziglitazon mellett bár magasabb a szívizominfarktus előfordulása, de a CV-eredetű és az összhála-lozás nem változott jelentősen a roziglitazon nem szedő betegekhez képest (25). Azonban ez nem segített az inzulinrezisztenciát és a testsúlyt egyébként hatékonyan csökkentő, a húgyhólyag daganatveszélyét leszámítva biztonságosnak tűnő pioglitazon megítélésén sem, ezért a tiazolidindionok fokozatosan szorulnak ki a T2DM gyógyszeres kezelési lehetőségei közül. Fontos megjegyezni, hogy a 2005-ben publikált PROactive-vizsgálat során a pioglitazon kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak bizonyult, és bár a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és ezzel összefüggő halálozás szempontjából sem bizonyult kedvezőt-

lennek a pioglitazonkezelés, számos további vizsgálat erősítette meg a szívelégtelenség gyakoribb előfordulását a tiazolidindionok körében, ezért nem lehetett elvetni a CV-aggályokat a gyógyszercsoporttal kapcsolatban (26).

A rozigitazonnal kapcsolatos kedvezőtlen történések miatt szigorú előírásokat vezettek be a T2DM kezelése során újonnan alkalmazott gyógyszerek esetén (23). A kardiovaszkuláris kimenetelt elemző vizsgálatok (CVOT-k) során egy gyógyszer (anti-diabetikum) biztonságosságát értékeli a fő CV-betegségek (legtöbbször a 3 pontos MACE: a CV-eredetű halálozás, nem halálos miokardiális infarktus, nem halálos stroke) szempontjából, ezenkívül másodlagos végpontként legtöbbször a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, az összetett renális végpontot és az össz mortalitást is vizsgálják. A CVOT-ok randomizált, placebokontrollos, kettős vak, multicentrikus és prospektív vizsgálatok, amelyek során valamilyen CV-eseményt korábban elszenvedett betegeken kívül (szekunder prevenció) a fokozott rizikójú, de CV-eseményen még át nem esett T2DM-betegeket (primer prevenció) is bevonásra kerülnek. A vizsgálatok elsődleges célja a placebóval szembeni noninferioritás igazolása (az aktív, gyógyszerrel kezelt ágon regisztrált esélyhányados 95%-os megbízhatósági tartománya [CI] ne haladja meg az 1,3-et), azonban a noninferioritás teljesülése esetén statisztikailag elemezhető a superioritás (azaz CV-előny) lehetősége is az adott készítménynél (23).

A DPP4-GÁTLÓKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOK

Időrendben az inkretintengelyen ható, GLP1-szintet fiziológiánosan emelő DPP4-gátlók közül négy készítmény esetén állnak rendelkezésünkre a legkorábbi CV-biztonsági vizsgálatok. A DPP4-gátlók (gliptinek) glükózdependens módon fokozzák a hasnyálmirigy béta-sejtek inzulinelválasztását, és gátolják az alfa-sejtek glukagonszekrécióját. Testsúlysemlegesek, nem okoznak

hypoglykaemiát, előnyös hatással vannak a lipidszintekre és a vérnyomásra is. 2013-ban ismertük meg a szaxagliptint értékelő SAVOR-TIMI 53 eredményeit, amelyben elsődleges kimeneteli végpontként a 3 pontos MACE-t értékelték, és a vizsgálat befejezésekor noninferioritás igazolódott. Azonban nem várt eseményként a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakoribb előfordulását észlelték a szaxagliptinágon a placebohoz képest (27). A vizsgálat utólagos elemzése rámutatott, hogy a kockáztnövekedés azoknál fordult elő, akiknek a kórelőzményben szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség már megelőzően is szerepelt (28). A szintén 2013-ban publikált EXAMINE az alogliptin biztonságosságát vizsgálta olyan 2-es típusú cukorbetegknél, akik a közelmúltban akut koronáriaszindrómán estek keresztül. A primer végpont (3 pontos MACE) alapján szintén noninferioritás, azaz CV-biztonságosság igazolódott (29). A szívelégtelenség kockázatának alakulásáról az adatok 2015-ben elvégzett utólagos elemzése tájékoztatott, amely tendenciózus, de nem szignifikáns emelkedést mutatott (30). A 2015-ben publikált TECOS a szitagliptin CV-biztonságosságát igazolta, és a szitagliptin alkalmazásával kapcsolatosan nem merültek fel aggályok a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szempontjából (31). 2018-ban jelent meg a linagliptinnel végzett CARMELINA-vizsgálat, amely során a CV-biztonságosság mellett renális végpontokat is értékelték, a noninferioritáson túl superioritás a placebohoz képest nem igazolódott, a szívelégtelenség szempontjából megnyugtató eredményeket hozott a vizsgálat (32). A linagliptin biztonságosságát a glimepiriddel összehasonlító CAROLINA-vizsgálat noninferioritást, tehát CV-biztonságosságot igazolt, és ez a tanulmány sem vetett fel aggályokat a szívelégtelenség szempontjából a DPP4-gátló készítmények alkalmazása során (33). A DPP4-gátlókkal végzett CVOT-k metaanalízise is alátámasztotta a CV-biztonságot, a legfontosabb nemkívánatos események, az akut pancreatitis és pancreasdaganatok előfordulásának növekedése és összefüggése a DPP4-gátló-kezeléssel jelen-

leg is vitatott (34, 35). A gliptinokkal végzett CVOT-k fontosabb jellemzőit és CV kimeneteli eredményeit az 1. táblázat tartalmazza.

Tehát 2015-re úgy tűnt, hogy egy hatékony antidiabetikum-csoport, a DPP4-gátlók biztonságos és hatékony kezelési lehetőséget nyújtanak T2DM-ben. Az eddig megjelent vizsgálatok (és a későbbiekben részletezendő ELIXA-tanulmány) eredményei alapján sokan úgy vélték, hogy a később, újonnan bevezetett vércukorcsökkentő gyógyszer esetén is legfeljebb hasonló CV-eredmények, azaz noninferioritás várható a kötelezően előírt és költséges kimeneteli elemzések során. Sőt néhányan meg is kérdőjelezték a biztonságossági vizsgálatok klinikai hasznosságát a forgalomba helyezést követő utólagos, ún. posztmarketing adatelemzéssel szemben (36, 37).

AZ SGLT2-GÁTLÓKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOK

A nátrium-glükóz kotranszporter-2- (SGLT2-) gátlók közül az empagliflozin CV-biztonságosságát megítélő EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat eredményeit 2015-ben ismertük meg, amelyek új perspektívákat nyitottak a diabetológiai készítményekkel végzett CVOT-k világában (38). Az SGLT2-gátlók (gliflozinok) a vese proximális kanyarulat csatornájában a glükóz és a nátrium visszaszívásáért felelős SGLT2-transzporter reverzibilis gátlásával, ezáltal a glükóz ürítésének fokozása révén mérsékelik a hyperglykaemiát. Hatékonyan csökkentik a HbA_{1c}-t, a testsúlyt, a vérnyomást, emelik a HDL-koleszterinszintet, és nem okoznak szívfrekvencia-emelkedést. A vesevédelem szempontjából legfontosabb tényezőnek a nátrium-ürítés fokozása és a tubuloglomeruláris visszacsatolás optimalizálása tűnik. Alkalmazásuk során leggyakoribb mellékhatásként a genitális mikotikus infekciók előfordulását figyelték meg, azonban az endogén inzulinelválasztás hiányában a diabeteses ketoacidózis valószínűsége is megemelkedik (39). Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatba többségében (>99%) CV-eseményen már átesett

1. TÁBLÁZAT: DPP4-INHIBITOROKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOK

A VIZSGÁLAT ELNEVEZÉSE (REFERENCIA)	SAVOR-TIMI 53 (27)	EXAMINE (29)	TECOS (31)	CARMELINA (32)	CAROLINA (33)
VIZSGÁLT KÉSZÍTMÉNY	SZAXAGLIPTIN VS. PLACEBO	ALOGLIPTIN VS. PLACEBO	SZITAGLIPTIN VS. PLACEBO	LINAGLIPTIN VS. PLACEBO	LINAGLIPTIN VS. GLIMEPIRID
FŐ BEVÁLASZTÁSI FELTÉTELEK	T2DM, 40 ÉV FELETTIEK, IGAZOLT CVD- VAGY TÖBBSZÖRÖS CV-KOCKÁZATI TÉNYEZŐK	T2DM ÉS A RANDOMIZÁCIÓ ELŐTT 15-90 NAPON BELÜLI ACS	T2DM, 50 ÉV FELETTIEK ÉS IGAZOLT CVD	T2DM, MAGAS CV- ÉS RENÁLIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK	T2DM ÉS MAGAS CV-KOCKÁZATI TÉNYEZŐK
BETEGSZÁM	16492	5380	14671	6979	6033
ÁTLAGOS ÉLETKOR (ÉV)	65,1	61	65,4	65,9	64,1
BMI (KG/M ²)	31,1	28,7	30,2	31,4	30,1
A CUKORBETEGSÉG ÁTLAGOS FENNÁLLÁSA (ÉV)	10,3	7,1	9,4	14,8	6,3
ÁTLAGOS HbA _{1c} /CSÖKKENÉS A VIZSGÁLAT VÉGÉN (VIZSGÁLT KÉSZÍTMÉNY) (%)	8,0/-0,3	8,0/-0,3	7,3/-0,29	7,9/-0,36	7,2/-0,29
MEGELŐZŐEN ISMERT CVD (%)	78,4	100	74	57 (ÉS 74% KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG)	42,2
MEGELŐZŐEN ISMERT CHF (%)	12,8	27,8	18	27,2	4,1
A VIZSGÁLAT KEZDETE (ÉV)/ PUBLIKÁLÁS ÉVE	2010/2013	2009/2013	2008/2015	2013/2018	2010/2019
ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDŐ (ÉV)	2,1	1,5	3	2,2	6,3
ELSŐDLEGES VÉGPONT: HAZARD RATIO (95% CI)*	3 PONTOS MACE: 1,00 (0,89-1,12)	3 PONTOS MACE: 0,96 (95%-OS FELSŐ HATÁR ≤ 1,16)	4 PONTOS MACE: 0,98 (0,89-1,08)	3 PONTOS MACE: 1,02 (0,89-1,17)	3 PONTOS MACE: 0,98 (0,84-1,14)
LEGFONTOSABB MÁSODLAGOS VÉGPONT: HAZARD RATIO (95% CI)	KITERJESZTETT MACE: 1,02 (0,94-1,11)	4 PONTOS MACE: 0,95 (95%-OS FELSŐ HATÁR ≤ 1,14)	3 PONTOS MACE: 0,99 (0,89-1,11)	RENÁLIS ÖSSZEVONT VÉGPONT: 1,04 (0,89-1,22)	4 PONTOS MACE: 0,99 (0,86-1,14)
CV-HALÁL: HAZARD RATIO (95% CI)	1,03 (0,87-1,22)	0,85 (0,66-1,10)	1,03 (0,89-1,19)	0,96 (0,81-1,14)	1,00 (0,81-1,24)
AMI: HAZARD RATIO (95% CI)	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,88-1,33)	0,95 (0,81-1,11)	1,12 (0,90-1,40)	1,03 (0,82-1,29)
STROKE: HAZARD RATIO (95% CI)	1,11 (0,88-1,39)	0,91 (0,55-1,50)	0,97 (0,79-1,19)	0,91 (0,67-1,23)	0,86 (0,66-1,12)
HF HOSPITALIZÁCIÓ: HAZARD RATIO (95% CI)	1,27 (1,07-1,51)	1,19 (0,90-1,58)	1,00 (0,83-1,20)	0,90 (0,74-1,08)	1,21 (0,92-1,59)
INSTABIL AP HOSPITALIZÁCIÓ: HAZARD RATIO (95% CI)	1,19 (0,89-1,60)	0,90 (0,70-1,16)	0,90 (0,60-1,37)	0,87 (0,57-1,31)	1,07 (0,74-1,54)
ÖSSZHALÁLOZÁS: HAZARD RATIO (95% CI)	1,11 (0,96-1,27)	0,88 (0,71-1,09)	0,88 (0,71-1,09)	0,98 (0,84-1,13)	0,91 (0,78-1,06)
VESEBETEGSÉG ROMLÁSA: HAZARD RATIO (95% CI)	1,08 (0,88-1,32)	NA.	NA.	0,98 (0,82-1,18)	NA.

* a noninferioritás minden vizsgálatnál teljesült

3 pontos MACE: Kardiiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívinfarktus, vagy nem halálos stroke

4 pontos MACE: Kardiiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívinfarktus, nem halálos stroke, vagy instabil angina pectoris miatti hospitalizáció

Renális összevont végpont: Végstádiumú veseelégtelenség, veseelégtelenség miatti halál, az eGFR ≥40% való tartós csökkenés

2-es típusú cukorbetegeket választottak be (2. táblázat). Elsődleges végpontként a 3 pontos MACE-t, másodlagos végpontként többek között a CV-halálozást és az összhálalozást, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizációt értékelték. A primer végpont tekintetében 14%-os relatív rizikócsökkenés igazolódott, amely a standard terápia mellett alkalmazott

placebokezeléshez képest szignifikáns változásnak bizonyult ($p=0,04$ a szuperioritás tekintetében). A meglepően kedvező eredmény háttérében a CV-halálozás jelentős, 38%-os csökkenése állt ($p<0,001$). Az összhalálozás esetén 32%-os csökkenés volt igazolható ($p<0,0001$), és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma is 35%-kal csökkent ($p<0,002$)

(38). Később a renális végpontokat is elemezték az újonnan kialakuló vesebetegségek, a mikroalbuminuria progressziója és a vesepótló kezelések szükségességének szempontjából, és ezeknél a végpontoknál 39%-os rizikócsökkentést tapasztaltak ($p<0,001$) (40).

A 2017-ben publikált CANVAS-vizsgálatban a canagliflozin alkal-

2. TÁBLÁZAT: SGLT2-GÁTLÓKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOK

A VIZSGÁLAT ELNEVEZÉSE (REFERENCIA)	EMPA-REG OUTCOME (38,40)	CANVAS/CANVAS-R (41,42)	DECLARE (44)
VIZSGÁLT KÉSZÍTMÉNY	EMPAGLIFLOZIN VS. PLACEBO	CANAGLIFLOZIN VS. PLACEBO	DAPAGLIFLOZIN VS. PLACEBO
FŐ BEVÁLASZTÁSI FELTÉTELEK	T2DM ÉS IGAZOLT CVD, BMI ≤ 45 KG/M ² ÉS GFR ≥ 30 ML/PERC/1,73 M ²	T2DM ÉS IGAZOLT CVD 30 ÉV FELETTIEKNÉL VAGY LEGALÁBB 2 CV- KOCKÁZATI TÉNYEZŐ 50 ÉV FELETTIEKNÉL, GFR ≥ 30 ML/ PERC/1,73 M ²	T2DM, 40 ÉV FELETTIEK, IGAZOLT CVD- VAGY TÖBBSZÖRÖS CV- KOCKÁZATI TÉNYEZŐK, GFR ≥ 60 ML/ PERC/1,73 M ²
BETEGSZÁM	7020	10142	17160
ÁTLAGOS ÉLETKOR (ÉV)	63,1	63,3	64
BMI (KG/M ²)	30,6	32	32,1
A CUKORBETEGSÉG ÁTLAGOS FENNÁLLÁSA (ÉV)	57% >10 ÉV	13,5	10,5
ÁTLAGOS HbA _{1c} /CSÖKKENÉS A VIZSGÁLAT VÉGÉN (VIZSGÁLT KÉSZÍTMÉNY) (%)	8,1/-0,3	8,2/-0,58	8,3/-0,42
MEGELŐZŐEN ISMERT CVD (%)	99	65,6	40,7
MEGELŐZŐEN ISMERT CHF (%)	10	14,4	10,1
A VIZSGÁLAT KEZDETE (ÉV)/ PUBLIKÁLÁS ÉVE	2010/2015	2009/2017	2013/2019
ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDŐ (ÉV)	3,1	2,4	4,2
ELSŐDLEGES VÉGPONT: HAZARD RATIO (95% CI)*	3 PONTOS MACE: 0,86 (0,74-0,99)	3 PONTOS MACE: 0,86 (0,75-0,97)	CV-HALÁLOZÁS ÉS SZÍVELÉG- TELENSÉG MIAITTI HOSPITALIZÁCIÓ: 0,83 (0,73-0,95) ÉS 3 PONTOS MACE: 0,93 (0,84-1,03)
LEGFONTOSABB MÁSODLAGOS VÉGPONT: HAZARD RATIO (95% CI)	4 PONTOS MACE: 0,89 (0,78-1,01)	(MACE EGYES KOMPONENSEI)	KOMPLEX ÖSSZEVONT MÁSODLAGOS VÉGPONT: 0,76 (0,67-0,87)
CV-HALÁL: HAZARD RATIO (95% CI)	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)
AMI: HAZARD RATIO (95% CI)	0,87 (0,70-1,09)	0,89 (0,73-1,09)	0,89 (0,77-1,01)
STROKE: HAZARD RATIO (95% CI)	1,18 (0,89-1,56)	0,87 (0,69-1,09)	1,01 (0,84-1,21)
HF HOSPITALIZÁCIÓ: HAZARD RATIO (95% CI)	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)
INSTABIL AP HOSPITALIZÁCIÓ: HAZARD RATIO (95% CI)	0,99 (0,74-1,34)	NA.	NA.
ÖSSZHALÁLOZÁS: HAZARD RATIO (95% CI)	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)
VESEBETEGSÉG ROMLÁSA: HAZARD RATIO (95% CI)	0,61 (0,53-0,70)**	0,53 (0,33-0,84)	0,53 (0,43-0,66)

* a noninferioritás minden vizsgálatnál teljesült, superioritás ($p < 0,05$) esetén az adott vizsgálatnál a primer végpont vastagon lett jelezve, ezekben az esetekben a másodlagos végpontok is statisztikailag értékelhetők voltak, a szignifikáns változások dőlten lettek jelezve (a p-értékek a szövegben kerültek feltüntetésre), ahol a primer végpont nem volt szignifikáns, ott a statisztikai elemzés hierarchikus voltából adódóan statisztikai erő nem igazolható a másodlagos végpontok esetén

** post hoc analízis (Wanner 2016)

3 pontos MACE: Kardiiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívinfarktus vagy nem halálos stroke

4 pontos MACE: Kardiiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívinfarktus, nem halálos stroke vagy instabil angina pectoris miatti hospitalizáció,

komplex összevont másodlagos végpont: $\geq 40\%$ csökkenés az eGFR-ben 60 ml/min/1,73 m² alá, végstádiumú veseelégtelenség, renális vagy kardiiovaszkuláris eredetű halál

mazásával az elsődleges végpont (3 pontos MACE) relatív kockázatának 14%-os csökkenését találták ($p < 0,001$ a noninferioritás, $p = 0,02$ a superioritás tekintetében), azonban a nem halálos szívizominfarktus, a nem halálos stroke, a CV-halálozás és az összhálalozás szempontjából szignifikáns különbség nem igazolódott (2. táblázat). Másodlagos vég-

pontként a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés szignifikáns, 33%-os csökkenését, valamint az összhálalozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció összevont végpont 22%-os, szintén szignifikáns csökkenését találták. Nem várt módon, kedvezőtlen mellékhatásként az alsóvégtagi disztális amputációk és a csonttörések előfordulásának növekedését talál-

ták (41). A CANVAS- és CANVAS-R-vizsgálatok utólagos elemzésével az összevont renális végpontok jelentős, 47%-os rizikócsökkenése igazolódott (42). Ezek alapján tervezték meg az SGLT2-gátlók közül elsőként a canagliflozinnal 4401 betegen, 2,6 év átlagos követési idővel elvégzett, primeren renális végpontokat megítélő CREDENCE-vizsgálatot, mely-

nek eredményeit 2019-ben ismerjük meg. A vesespecifikus összevont végpont (végstádiumú veseelégtelenség kialakulása, a kreatininszint megkettőződése vagy vesebetegséggel összefüggő halálozás együttesen) esetén a relatív kockázatcsökkenés 34%-nak bizonyult (esélyhányados: 0,66; 95% CI: 0,53–0,81; $p < 0,001$) és a végstádiumú veseelégtelenség relatív kockázata 32%-kal csökkent (esélyhányados: 0,68; 95% CI: 0,54–0,86; $P = 0,002$) a canagliflozinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegség esetén. Fontos kiemelni, hogy a vesevégpont kedvező változása eGFR: 30–60 ml/min/1,73 m² között bizonyult szignifikánsnak a placebohoz képest. Emellett a CV-halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció is jelentősen csökkent, ugyanakkor megnyugtató módon az alsó végtagi amputációk száma szignifikánsan nem növekedett meg a vizsgálat végére (43). Megjegyzendő, hogy a canagliflozin Magyarországon eddig nem került forgalomba.

Hazánkban a legkorábban elérhető dapagliflozin CV-biztonságosságát igazoló DECLARE-TIMI 58-vizsgálatra 2018-ig kellett várunk. Ebbe a vizsgálatba került a legnagyobb betegszám bevonásra SGLT2-gátló készítmény esetén, akiknek a többsége CV-eseményen még át nem esett, nagy rizikójú T2DM-beteg volt (a kohorsz 59,4%-a), így a diabéteszes populációt legjobban reprezentáló tanulmány és a primer prevenció lehetősége vethető fel az eredmények értékelése során (44). Az elsődleges végpont (3 pontos MACE) mellett primer végpontként értékelték a szívelégtelenség miatti kórházi kezelést és a CV-halálozást összevontan (2. táblázat). Ez utóbbi végpont előfordulását a dapagliflozin szignifikánsan, 17%-kal csökkentette ($p = 0,005$), tehát itt szuperioritás igazolódott. A 3 pontos MACE tekintetében nem volt kimutatható szignifikáns változás ($p = 0,17$), noninferioritást, azaz CV-biztonságosságot lehetett igazolni. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció 27%-kal csökkent, azonban a CV-halálozásban és az összhalálozásban nem volt különbség. Ezenkívül az összevont vesevégpont 47%-os csökkenését találták (44).

Szintén a dapagliflozinnal végzett DAPA-HF-vizsgálat az első tanulmány volt, amelynek során egy antidiabetikum hatását a szívelégtelenség mint primer kimeneteli végpont szempontjából ítélték meg, és eredményeit 2019-ben ismertük meg. Az átlagosan 18,2 hónapos követési idejű vizsgálatba 4744 egyén került beválasztásra, akik között 2-es típusú cukorbeteg és – kiemelendő – nem cukorbeteg egyaránt voltak, akiknél csökkent ejekciós frakcióval (EF $\leq 40\%$) jellemezhető szívelégtelenség volt ismert. A primer végpont (CV-halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció és sürgősségi ellátás) jelentős csökkenésén túl (esélyhányados: 0,74, 95% CI: 0,65–0,85, $p < 0,001$) a szekunder végpontként meghatározott szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy CV-halálozás közösen is jelentősen mérséklődött (esélyhányados: 0,75, 95% CI: 0,65–0,85, $p < 0,001$) a dapagliflozincsoportban a placebohoz képest, és ezek a változások a cukorbetegknél és a nem cukorbetegknél egyaránt szignifikánsnak igazolódtak (45). Az empagliflozinnal végzett, szívelégtelenségben szenvedő betegek CV-kimenetelét vizsgáló EMPEROR-vizsgálat eredményei 2020 második felében várhatóak. Magyarországon 2019-ben forgalmazásra került legújabb SGLT2-gátló, az ertugliflozin CV-biztonságossági vizsgálatának, a VERTIS-CV-nek eredményeit várhatóan 2020 nyarán ismerjük meg. Az SGLT2-gátlókkal végzett CVOT-k fontosabb jellemzőit és CV-kimeneteli eredményeit a 2. táblázat tartalmazza. Az EMPA-REG OUTCOME-, CANVAS- és DECLARE-vizsgálatok metaanalíziseinek elemzésével számos tanulságot levonhatunk a SGLT2-gátlók alkalmazásával kapcsolatban (46, 47). Habár nem összevethető a három tanulmány a különböző felépítés, a vizsgált betegpopuláció és az eltérő követési idő miatt, de összefoglalóan elmondható, hogy a gliflozinok esetén szívelégtelenségben kifejtett kedvező hatás csoportspecifikusnak tűnik. A renális végpontokat értékelve a (diabéteszes) vesebetegség progressziójára is kifejezetten kedvezőek ezek a készítmények. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a vesebetegség progressziójának csökkenése függetlennek bizonyult a korábbiól

ismert ateroszklerotikus CV-betegség és tünetmentes szívelégtelenség jelenlététől vagy hiányától. Az ateroszklerotikus eredetű CV-eseményeket vizsgálva az SGLT2-gátlók hatása függ a vizsgált betegcsoporttól, előnyük leginkább a szekunder prevenció szempontjából igazolódott, azonban a rendelkezésre álló egyéb antidiabetikumokra (a nem inzulin és az inzulinkészítményekre) vonatkoztatva egy határozottan előnyös gyógyszer csoport alkalmazására és kiemelten a szívelégtelenség, valamint a CV-betegségekkel szorosan összefüggő vesebetegségek megelőzésére és kezelésére nyílt lehetőségünk a 2-es típusú cukorbetegség esetén (46, 47).

A GLP1-ANALÓGOKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOK

A GLP1-analógok molekulaszervezeti sajátosságai függvényében csökkentik az éhomi és posztprandiális vércukorszintet, közvetve gátló hatást fejtenek ki a glukagon szekréciójára, és mérsékelik a májból történő glükózkibocsátást is. Lassítják az ateroszklerózis progresszióját, javul az endotheliális funkció, és vélhetően a szív kamrafunkciójára is kedvező hatást fejtenek ki. Experimentális adatok arra utalnak, hogy a béta-sejtek apoptózisa mérséklődik. Szívfrekvencia-emelő hatásuknak a klinikai jelentősége kérdéses. Csökkentik az albuminuriát, így a vesebetegségek progressziója is mérséklődik. A centrális idegrendszeri hatásuk az étvágycsökkentő hatásban nyilvánul meg (legkifejezettebben a liraglutid, dulaglutid és szemaglutid esetén), lassul a gyomor motilitása (kifejezetten az ún. prandiális készítmények, mint a lixisenatid és az exenatid esetén), valamint lipolízis is indukálódik, ezáltal is elősegítve a testsúlycsökkenést (48).

A GLP1-analógokkal készült CV-biztonságossági tanulmányok közül először a lixisenatiddal végzett ELIXA-vizsgálat eredményeit ismertük meg 2015-ben (49). A multicentrikus, placebo-kontrollált, kettős vak elrendezésű vizsgálatba olyan T2DM-betegeket vontak be, akiket a beválasztást megelőzően 180 nappal akut koronária-

3. TÁBLÁZAT: GLP1-ANALÓGOKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS KIMENETELI VIZSGÁLATOK

A VIZSGÁLAT ELNEVEZÉSE (REFERENCIA)	ELIXA (49)	LEADER (50)	SUSTAIN-6 (52)	EXSCEL (53)	HARMONY OUTCOMES (55)	REWIND (56)	PIONEER 6 (57)
VIZSGÁLT KÉSZÍTMÉNY	LIXISENATID VS. PLACEBO	LIRAGLUTID VS. PLACEBO	SZEMAGLUTID (SC.) VS. PLACEBO	EXENATID QW VS. PLACEBO	ALBIGLUTID VS. PLACEBO	DULAGLUTID VS. PLACEBO	SZEMAGLUTID (ORALIS) VS. PLACEBO
FŐ BEVÁLASZTÁSI FELTÉTELEK	T2DM, 30 év FELETTIEK ÉS ELSZENVEDETT ACS A RANDOMIZÁCIÓ MEGELŐZŐ 180 NAPBAN	T2DM ÉS IGAZOLT CVD, HF VAGY CKD 50 ÉV FELETTIEKNÉL, VAGY LEGALÁBB 1 CV KOCKÁZATI TÉNYEZŐ 60 ÉV FELETTIEKNÉL	T2DM ÉS IGAZOLT CVD, HF VAGY CKD 50 ÉV FELETTIEKNÉL, VAGY LEGALÁBB 1 CV KOCKÁZATI TÉNYEZŐ 60 ÉV FELETTIEKNÉL	T2DM, IGAZOLT CVD VAGY ANÉLKÜL	T2DM, 40 év FELETTIEK ÉS IGAZOLT CVD	T2DM, 50 év FELETTIEK, IGAZOLT CVD VAGY TÖBBSZÖRÖS CV KOCKÁZATI TÉNYEZŐK	T2DM, 50 év FELETTIEK, IGAZOLT CVD VAGY KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG/ T2DM, 60 év FELETT, IGAZOLT CVD
BETEGSZÁM	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3183
ÁTLAGOS ÉLETKOR (ÉV)	60,3	64,3	64,6	62	64,2	66,2	66,7
BMI (KG/M ²)	30,2	32,5	32,8	31,8	32,3	32,3	32,3
A CUKORBETEGSÉG ÁTLAGOS FENNÁLLÁSA (ÉV)	9,2	12,9	13,9	12	14,2	9,5	14,9
ÁTLAGOS HbA _{1c} /CSÖKKENÉS A VIZSGÁLAT VÉGÉN (VIZSGÁLT KÉSZÍTMÉNY) (%)	7,7/-0,27	8,7/-0,4	8,7/-0,7 VAGY -1**	8,0/-0,53	8,7/-0,52	7,2/-0,61	8,2/-0,7
MEGELŐZŐEN ISMERT CVD (%)	100	81,4	60,5	73,1	70,5	31,5	84,7/15,3****
MEGELŐZŐEN ISMERT CHF (%)	22,5	17,9	23,6	16,2	20	8,6	NA.
A VIZSGÁLAT KEZDETE (ÉV)/PUBLIKÁLÁS ÉVE	2010/2015	2010/2016	2010/2016	2010/2017	2015/2018	2011/2019	2017/2019
ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDŐ (ÉV)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
ELSŐDLEGES VÉGPONT: HAZARD RATIO (95% CI)*	4 PONTOS MACE: 1,02 (0,89-1,17)	3 PONTOS MACE: 0,87 (0,78-0,97)	3 PONTOS MACE: 0,74 (0,58-0,95)	3 PONTOS MACE: 0,91 (0,83-1,00)	3 PONTOS MACE: 0,78 (0,68-0,90)	3 PONTOS MACE: 0,88 (0,79-0,99)	3 PONTOS MACE: 0,79 (0,57-1,11)
LEGFONTOSABB MÁSODLAGOS VÉGPONT: HAZARD RATIO (95% CI)	KITERJESZTETT MACE: 1,02 (0,94-1,11)	KITERJESZTETT MACE: 0,88 (0,81-0,96)	KITERJESZTETT MACE: 0,74 (0,62-0,89)	(MACE EGYES KOMPONENSEI)	KITERJESZTETT MACE: 0,78 (0,69-0,90)	(MACE EGYES KOMPONENSEI)	KITERJESZTETT MACE: 0,82 (0,61-1,10)
CV-HALÁL: HAZARD RATIO (95% CI)	0,98 (0,78-1,22)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)	0,88 (0,76-1,02)	0,93 (0,73-1,19)	0,91 (0,78-1,06)	0,49 (0,27-0,92)
AMI: HAZARD RATIO (95% CI)	1,03 (0,87-1,22)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)	0,97 (0,85-1,10)	0,75 (0,61-0,90)	0,96 (0,79-1,15)	1,18 (0,73-1,90)
STROKE: HAZARD RATIO (95% CI)	1,12 (0,79-1,58)	0,86 (0,71-1,06)	0,61 (0,38-0,99)	0,85 (0,70-1,03)	0,86 (0,66-1,14)	0,76 (0,62-0,94)	0,74 (0,35-1,57)
HF HOSPITALIZÁCIÓ: HAZARD RATIO (95% CI)	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)	0,94 (0,78-1,13)	0,85 (0,70-1,04)***	0,93 (0,77-1,12)	0,86 (0,48-1,55)
INSTABIL AP HOSPITALIZÁCIÓ: HAZARD RATIO (95% CI)	1,11 (0,47-2,62)	0,98 (0,76-1,26)	0,82 (0,47-1,44)	1,05 (0,94-1,18)	NA.	1,14 (0,84-1,54)	1,56 (0,60-4,01)
ÖSSZHALÁLOZÁS: HAZARD RATIO (95% CI)	0,94 (0,78-1,13)	0,85 (0,74-0,97)	1,05 (0,74-1,50)	0,86 (0,77-0,97)	0,95 (0,79-1,16)	0,90 (0,80-1,01)	0,51 (0,31-0,84)
VESEBETEGSÉG ROMLÁSA: HAZARD RATIO (95% CI)	NA.	0,78 (0,67-0,92)	0,64 (0,46-0,88)	NA.	NA.	0,85 (0,77-0,93)	NA.

* a noninferioritás minden vizsgálatnál teljesült, superioritás ($p < 0,05$) esetén az adott vizsgálatnál a primer végpontvastagon lett jelezve, ezekben az esetekben a másodlagos végpontok is statisztikailag értékelhetőek voltak, a szignifikáns változások dőlten lettek jelezve (a p-értékek a szövegben kerültek feltüntetésre), ahol a primer végpont nem volt szignifikáns, ott a statisztikai elemzés hierarchikus voltából adódóan statisztikai erő nem igazolható a másodlagos végpontok esetén

** 0,5 mg vs. 1 mg szemaglutid

*** A kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció összevont végpontja

**** Életkor ≥ 50 év és igazolt kardiovaszkuláris betegség vagy krónikus vesebetegség / Életkor ≥ 60 év és fokozott kardiovaszkuláris rizikó

3 pontos MACE: Kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívinfarktus vagy nem halálos stroke

4 pontos MACE: Kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívinfarktus, nem halálos stroke vagy instabil angina pectoris miatti hospitalizáció, kiterjesztett MACE Kardiovaszkuláris halálozás, szívinfarktus, stroke, instabil angina pectoris miatti hospitalizáció, szívelégtelenség vagy koronárisvaszkularizáció

szindróma miatt kezeltek (3. táblázat). A vizsgálat CV-biztonságosságát igazolta az elsődleges összevont végpont (itt 4 pontos MACE: a CV-eredetű halálozás, nem halálos miokardiális infarktus, nem halálos stroke, instabil angina miatti hospitalizáció) szempontjából, tehát ez a készítmény biztonságga alkalmazhatónak bizonyult még a legnagyobb kockázatú 2-es típusú betegek esetén is. A vizsgálatban a szívelégtelenség előfordulása nem emelkedett meg és az össz mortalitás sem nőtt (49).

A liraglutid CV-hatását elemező LEADER-tanulmányt 2016-ban publikálták, amelyben nagy CV-rizikójú 2-es típusú cukorbetegeket vizsgáltak, tehát akiknek a kórelőzményében szerepelt koronária- vagy cerebrovaszkuláris betegség, szívelégtelenség vagy veseelégtelenség (50). Elsődleges végpontként a 3 pontos MACE-t értékelték, amely alapján a CV-biztonságon túl szignifikáns, 17%-os kockázatszkökenés ($p=0,01$ a szuperioritásra) is igazolódott (3. táblázat). A vizsgálatban a liraglutid jelentősen, 22%-kal csökkentette a CV-halálozást ($p=0,007$), 15%-kal az össz mortalitást ($p=0,02$). A szívizominfarktus miatti halálozás csökkenését a szignifikancia határán találták ($p=0,046$), a stroke miatti halálozás, valamint szívelégtelenség miatti hospitalizáció csak tendenciaszerűen mérséklődött (50). A komplex anti-ateroszklerotikus hatás mechanizmusa pontosan nem ismert, a vizsgálat vezetői több CV-kockázati tényező összetett kedvező változását valószínűsítették a váratlan eredmények hátterében, a liraglutid gyulladáscsökkentő, trombocitaaggregációt gátló és plakkstabilizáló hatása is feltételezhető (51).

A szintén 2016-ban lezárt SUSTAIN-6 a heti egyszeri szubkután adagolású szemaglutid CV-biztonságosságát vizsgálta (52). Ebbe a tanulmányba is nagy CV-rizikójú 2-es típusú cukorbetegeket vontak be (a LEADER beválasztási kritériumai alapján) (3. táblázat). Az elsődleges összevont végpont (3 pontos MACE) 26%-kal csökkent, tehát szuperioritás igazolódott a szemaglutiddal kezelt betegeknél a placebohoz képest ($p=0,02$). A kiterjesztett összevont végpont (CV-halálozás, nem halálos szívizominfarktus

és stroke, revaszkularizáció, instabil angina vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) szintén 26%-os, szignifikáns csökkenés ($p=0,002$), valamint másodlagos összevont végpontként az összhála lozás, nem halálos szívinfarktus és nem halálos stroke előfordulásának 23%-os csökkenését ($p=0,03$) találták. A nem fatális stroke előfordulása önmagában is 39%-kal volt alacsonyabb a vizsgálat befejezésekor ($p=0,04$). Kedvezőtlen mikrovaszkuláris eredményként a diabéteszes retinopathia romlását találták elsősorban a már ismert retinopathiás betegeknél, amelynek hátterében feltehetően a kifejezett vércukorcsökkenés állhatott. Ugyanakkor a vesebetegségek progressziója és az albuminuria mértéke szignifikánsan csökkent a vizsgálat során. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a kardiovaszkuláris halál előfordulása tekintetében nem igazolódott különbség a szemaglutid, és a placebo csoportok között (52).

A heti egyszeri adagolású exenatid CV-biztonságosságát elemző EXSCEL-vizsgálat eredményeit 2017-ben közzölték (53). Ez volt eddig a legnagyobb betegszámú tanulmány, amelyet az inkretinengylen ható készítmények esetén végeztek, habár nem igazolódott CV-előny a tanulmány elsődleges kimeneteli végpontja (3 pontos MACE) szempontjából, az össz mortalitás 14%-kal csökkent (3. táblázat). A szerényebb eredmények magyarázatául szolgálhat utólagos elemzések során a nagy betegszámra tekintettel kialakult különbségek az etnikai összetételben, a társbetegségek jelenlétében, a kiindulási HbA_{1c}-szintekben és az egyéb laboratóriumi paraméterekben, valamint a kiindulási antidiabetikus kezelés tekintetében, amelyek együttesen befolyásolhatták a CV-kimeneteli eredményeket (54).

A HARMONY OUTCOME-vizsgálat a végül kereskedelmi forgalomba nem kerülő albiglutid esetén erősítette meg a GLP1-analóg készítmények CV-hatását (55). Primer végpontként a 3 pontos MACE szempontjából a noninferioritáson túl 22%-os szignifikáns előnyt igazolt ($p=0,0006$ a szuperioritásra) (3. táblázat). A másodlagos végpontok elemzésével ennek a CV-előnynek a hátterében a halálos

és nem halálos szívizominfarktus előfordulásának 25%-os csökkenése állt ($p=0,0005$) (55).

2019-ben ismertették a REWIND-vizsgálat eredményeit (56), amelynek során a heti egyszeri adagolású dulaglutid CV-hatását értékelték nagy rizikójú 2-es típusú cukorbetegéknél, akiknek a többségénél (68,5%-ánál) korábban nem igazoltak szív-ér rendszeri betegséget (3. táblázat). Így ezt a tanulmányt is a DECLARE-vizsgálathoz hasonlóan primer prevenciós vizsgálatnak tekinthetjük. A REWIND esetén a primer végpont, a 3 pontos MACE csökkenése (-12%) szignifikánsnak bizonyult ($p=0,026$ a szuperioritásra), és az alcsoportok elemzését követően ezt az előnyös változást nem befolyásolta a korábban igazolt CV-betegség jelenléte vagy hiánya. A vizsgálatban a másodlagos végpontok közül szignifikáns változásként a stroke előfordulásának 24%-os ($p=0,017$) mérséklődése és az összevont mikrovaszkuláris végpont (retinopathia és vesebetegség romlása) esetén 13%-os ($p=0,002$) csökkenés igazolódott. Tehát a REWIND-vizsgálat eredményei arra utaltak, hogy a 2-es típusú cukorbeteg többségét alkotó, CV-betegségen még át nem esett populáció esetén a GLP1-analógok a primer prevenció szempontjából is kedvező hatást fejthetnek ki (56).

A PIONEER 6-tanulmány az orális szemaglutid CV-hatását vizsgálta, amelybe nagy rizikójú, igazolt szív-ér rendszeri vagy krónikus vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbetegeket vontak be (57). A vizsgálat a készítmény szempontjából megnyugtató eredményt, azaz noninferioritást igazolt (3. táblázat). Mivel a primer végpont (3 pontos MACE) tekintetében szignifikáns javulást nem sikerült kimutatni, ezért a másodlagos végpontként értékelt, 51%-os kockázatszkökenés a CV-eredetű halálozás és 49%-os csökkenés az összhála lozás tekintetében statisztikailag nem volt értékelhető (57). A GLP1-analógokkal végzett CVOT-k fontosabb jellemzőit és CV-kimeneteli eredményeit a 3. táblázat tartalmazza.

Összefoglalásként a GLP1-analógokkal végzett CVOT-k metaanalízisét (58) elemezve elmondható, hogy a GLP1-analógok előnyös választást

jelenthetnek nagy CV-rikizójú, ismert ateroszklerotikus eredetű betegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegség esetén, azonban itt a csoport-hatás kérdéses, a CV-szempontból szuperioritást mutató készítmények előnyben részesítendőek. Az összhalálozás csökkenése is figyelemre méltó lehet, ezenkívül csökkentik a vesebetegségek progresszióját, elsődlegesen az albuminuria mérséklése révén. Nem igazolódtott kockázattövedés az akut pancreatitis, pancreas- vagy pajzsmirigydaganatok előfordulásának szempontjából, ahogy súlyos hypoglykaemiás eseménnyel sem kell számolnunk az alkalmazásuk során. A GLP1-analógokkal végzett CV-biztonságossági vizsgálatok közvetlenül nem hasonlíthatók össze az eltérő betegpopuláció, betegszám és betegségtartam, kiindulási HbA_{1c} és a vizsgálatok elrendezésének különbözőségei miatt (58). A fenti GLP1-analógok közül bázisinzulinnal történő fix kombináció részeként a lixisenatid és a liraglutid érhető el. A fix kombinációk esetében új gyógyszerek létrejöttéről beszélhetünk, amelyeknél a bázisinzulin és a GLP1-receptor-agonista tulajdonságok nem pusztán összeadódnak. Ezen készítményekkel CV-végpontú vizsgálatok nem történtek.

ÚJDONSÁGOK A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

A rendelkezésre álló nagy vizsgálatok eredményei alapján az EASD/ADA szakértői munkacsoportja 2019. decemberben megújította a két dia-

betológiai társaság közös szakmai állásfoglalását (2) (2. ábra). Újabb evidenciák támasztják alá 2-es típusú cukorbetegségben, hogy nagy CV-kockázat (ateroszklerotikus eredetű betegségek, szív- és veseelégtelenség) esetén GLP1-analóg vagy SGLT2-gátló készítmény adása indokolt, azonban új kiegészítésként a kiindulási HbA_{1c}-értéktől függetlenül, akár primer kombinációs kezelés formájában, az újonnan felismert betegknél is javasolt lehet az alkalmazásuk. A MACE csökkentésére ateroszklerotikus CV-betegség esetén a GLP1-analógokkal kapcsolatban állnak rendelkezésünkre a legerősebb bizonyítékok, azonban újonnan jelent meg az állásfoglalásban, hogy a REWIND-vizsgálat eredményei alapján igazolt ateroszklerotikus CV-megbetegedés nélkül, de magas CV-kockázat esetén, akár primer prevenció céljából az 55 év felettek esetén, akiknél a koszorúsereken, a carotisokon vagy az alsó végtagi erekben 50%-ot meghaladó érszűkület, balkamra-hipertrofia, eGFR <60 ml/min/1,73 m², vagy kóros albuminuria igazolódtott, a MACE előfordulásának csökkentése céljából GLP1-analóg adása mérlegelendő. A csökkent ejekciós frakcióval (<45%) jellemezhető szívelégtelenség vagy krónikus veseelégtelenség (eGFR: 30-60 ml/min/1,73 m² vagy kóros albuminuria, vizelet albumin-kreatinin hányados >30 mg/g, különösen >300 mg/g) esetén az SGLT2-gátlók előnyös hatása igazolódtott, ezért javasolt alkalmazásuk ilyen esetekben a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, a MACE és a CV-halálozás csökkentése érdekében,

viszont lábszárfelek, illetve alsóvégtagi amputáció szempontjából fokozott kockázatú betegek esetén fokozott odafigyelés, egyéni mérlegelés szükséges. Továbbra is a metformin javasolt elsőként választandó antidiabetikumként, és az optimális gyógyszerválasztással, a GLP1-analógok és SGLT2-gátló együttes adásával, valamint az SGLT2-gátlók szélesebb körű alkalmazásával (szívelégtelenségben szenvedő, nem cukorbetegség esetén) kapcsolatos kérdéseket továbbra is nyitottan kezeli a közös szakmai konszenzus (2). A Magyar Diabetes Társaság legutóbb 2017-ben újította meg kezelési javaslatait egészségügyi szakmai irányelv formájában, amely jelenleg is érvényes és sok szempontból előremutató ajánlás, hiszen a korai kombinációs kezelés, az inzulinterápia elkezdésének és intenzifikálásának modern lehetőségeit 2-es típusú cukorbetegségben már a 2018-as ADA/EASD-ajánlás előtt tartalmazta (59). A fent részletezett friss klinikai vizsgálatok eredményeinek integrálása és a szakmai irányelv megújítása idénre, 2020-ra várható. Azonban fontos hangsúlyozni, hogy mind a nemzetközi, mind a hazai szakmai ajánlások javaslati csak a Magyarországon érvényben lévő finanszírozási protokoll és az adott gyógyszerek aktuálisan érvényes alkalmazási előírásainak figyelembevételével alkalmazhatóak a klinikai gyakorlatban.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését az EFOP-3.6.2-16-2017-00009 számú projekt támogatta.

Rövidítések

ACCORD=Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; **ADA**=Amerikai Diabetes Társaság; **ADVANCE**=Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; **ASCVD**=ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségek; **CANVAS**=CANagliflozin cardioVascular Assessment Study; **CARMELINA**=Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin; **CAROLINA**=Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes; **CI**=konfidencia-intervallum; **CKD**=krónikus vesebetegség; **CREDESCENCE**=Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation; **CV**=kardiovaszkuláris; **DAPA-HF**=Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; **DCCT/EDIC**=DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; **DCCT**=Diabetes Control and Complications Trial; **DECLARE-TIMI 58**=Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58; **DPP4**=dipeptidil-peptidáz-4; **EASD**=Európai Diabetes Társaság; **EF**=ejekciós frakció; **eGFR**=becsült glomerularis filtrációs ráta; **ELIXA**=Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome; **EXAMINE**=Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care; **FDA**=Food and Drug Administration (amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal); **GLP1**=glükagonszerű peptid-1; **HF**=szívelégtelenség; **LEADER**=Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; **MACE**=súlyos adverb kardiovaszkuláris esemény; **PROactive**=Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events; **RECORD**=Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes; **REWIND**=Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes; **SAVOR-TIMI 53**=Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53; **SGLT-2**=nátrium-glükóz kotranszporter-2; **SU**=Sulfanilurea; **SUSTAIN-6**=Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes; **T1DM**=1-es típusú cukorbetegség; **T2DM**=2-es típusú cukorbetegség; **TECOS**=Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; **TZD**=Tiazolidindion; **UKPDS**=United Kingdom Prospective Diabetes Study; **VADT**=Veterans Affairs Diabetes Trial; **VERTIS-CV**=Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes

IRODALOM

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–228.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
4. Buyken AE, von Eckardstein A, Schulte H, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of coronary heart disease: results of the 10-year follow-up of the PROCAM study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 230–236.
5. Saely CH, Drexel H. Is type 2 diabetes really a coronary heart disease risk equivalent? *Vascul Pharmacol* 2013; 59: 11–18.
6. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011 27; 305: 1677–1684.
7. Peterson ED, Roe MT, Chen AY, et al. The NCDR ACTION Registry—GWTG: transforming contemporary acute myocardial infarction clinical care. *Heart* 2010; 96: 1798–1802.
8. Herrett E, Smeeth L, Walker L, et al. The Myocardial Ischemia National Audit Project (MINAP). *Heart* 2010; 96: 1264–1267.
9. Jánosi A, Ofner P, Al-Maktari, et al. A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátása Magyarországon. *Orv Hetil* 2017; 158: 90–93.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
12. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
15. Lexis CP, van der Horst IC. Metformin for cardiovascular disease: promise still unproven. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 94–95.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
19. ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care* 2016; 39: 701–708.
20. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197–2206.

További irodalomjegyzék a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu weboldalon megtalálható.