

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Szemaglutid és a kardiovaszkuláris kockázat – a SUSTAIN-6 vizsgálat eredményei

Jermendy György dr.

Összefoglalás

A szemaglutid a GLP-1-receptoragonista készítmények legújabb tagja, amely 2019 elején hazánkban is elérhetővé válik. Hetente egyszer adandó injektábilis készítmény, amelyet a 2-es típusú diabetesben szenvedők kezelésére regisztráltak. Alapvető tulajdonságait, hatásosságát és biztonságosságát a SUSTAIN elnevezésű (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) III. fázisú vizsgálat sorozatban tesztelték. A SUSTAIN-6 vizsgálatot hatósági előírás nyomán a kardiovaszkuláris biztonságosság megítélése érdekében végezték 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegek körében, akiknél kardiovaszkuláris betegség vagy idült vesebetegség ismert/dokumentált volt. A randomizált, kettős vak, placebokontrollos, összesen 109 hétig tartó prospektív tanulmányban 3297 beteg vett részt, a medián követési idő 2,1 év volt. Az aktív ágon heti 1×0,5 mg, illetve heti 1×1,0 mg szemaglutid szerepelt, az összehasonlító ágon a betegek placebo kaptak megtartott, standard antidiabetikus kezelés mellett. Elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke) a szemaglutidot kapók között 6,6%-ban, a placebocsoportban 8,9%-ban fordult elő (esélyhányados: 0,74; 95%-os megbízhatósági tartomány: 0,58–0,95; $p < 0,001$ a non-inferioritást, $p = 0,02$ a superioritást tesztelve). Szemaglutid (vs. placebo) mellett az új vagy romló nephropathia diabetica relatív kockázata statisztikailag értékelhetően csökkent, a retinopathia diabetica relatív kockázata szignifikánsan nőtt. A SUSTAIN-6 vizsgálat igazolta, hogy a szemaglutid (vs. placebo) 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek körében kardiovaszkuláris szempontból biztonságosan adható, és ezen túlmenően alkalmazása előnyösen csökkenti a kardiovaszkuláris kimeneteli eseményeket.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, antidiabeticum, GLP-1-receptoragonista, szemaglutid, kardiovaszkuláris kockázat

Semaglutide and cardiovascular risk – results from the SUSTAIN-6 clinical trial

Summary: Semaglutide, a new GLP-1 receptor-agonist derivative, has become available in 2019 in Hungary. This injectable, once weekly antidiabetic drug was registered and approved for treating patients with type 2 diabetes. Its efficacy and safety were investigated in the SUSTAIN phase III clinical trials (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes). According to the requirements of health authorities, the SUSTAIN-6 trial was performed to investigate the cardiovascular safety of semaglutide. In total, 3297 patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease or chronic kidney disease were enrolled and semaglutide (0.5 mg or 1.0 mg once weekly) with corresponding placebo were used. The median follow-up of this randomized, double blind, placebo-controlled, 109-week-long trial was 2.1 years. The primary outcome (composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke) occurred in 6.6% of patients with semaglutide vs. 8.9% of patients with placebo (hazard ratio: 0.74; 95% confidence interval: 0.58–0.95; $p < 0.001$ for non-inferiority, $p = 0.02$ for superiority). Rates of new or worsening nephropathy were significantly lower in the semaglutide group, whereas rates of retinopathy complications were significantly higher. The SUSTAIN-6 clinical trial documented not only non-inferiority but cardiovascular superiority of semaglutide over placebo in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, antidiabetic drugs, GLP-1 receptor-agonist, semaglutide, cardiovascular risk

Rövidítések

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **DPP-4-:** dipeptidilpeptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **eGFR:** becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **GLP-1:** glukagonszerű peptid-1; **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista; **HR:** kockázati esély (hazard risk); **MACE:** nagy kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event); **NYHA:** New York Heart Association; **SGLT-2:** nátrium-glukóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2)

A szemaglutid a GLP-1-RA készítmények legújabb tagja, amely 2019 elején hazánkban is elérhetővé válik. Hetente egyszer adandó injektábilis készítmény, amelyet a 2-es típusú diabetesben szenvedők kezelésére regisztráltak. Alapvető tulajdonságait, hatásosságát és biztonságosságát a SUSTAIN elnevezésű (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) III. fázisú vizsgálatsorozatban tesztelték. Ennek a vizsgálatsorozatnak egyik tagjaként a SUSTAIN-6 vizsgálatot a kardiovaszkuláris biztonságosság megítélése érdekében végezték.

Már megszokhattuk 2008 óta, hogy a piacra kerülő új, innovatív antidiabeticumok kardiovaszkuláris biztonságosságának vizsgálatát hatósági előírás nyomán szervezik meg a fejlesztést végző cégek. A kardiovaszkuláris biztonságosság azért került az érdeklődés homlokterébe, mert 2007-ben, az évenként alkalmazott rosiglitazonnal kapcsolatban egy metaanalízis eredményei a myocardialis infarctus kockázatnövekedését dokumentálták. Bár az eredmények helyességét sokan vitatták, a hatáság jelentős szigorítást vezetett be.¹ Egyrészt a rosiglitazont Európában kivonták a forgalomból, az Egyesült Államokban pedig jelentősen megszigorították alkalmazását. Másrészt 2008-tól kezdve kötelezővé tették azt, hogy a forgalmazni kívánt, vagy a közelmúltban forgalmazott antidiabeticumokkal randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokat kell végezni a kardiovaszkuláris kockázat megítélése érdekében. Egy adott készítmény csak akkor kerülhetett a piacra, vagy maradhatott forgalomban, ha a vizsgálatok legalább a placeboval szembeni egyenértékűséget (non-inferioritást) igazolták. Egyes készítményeknél azonban a non-inferioritáson túlmenően előnyt (szuperioritást) is dokumentáltak. Jellemző módon a kardiovaszkuláris klinikai kimenetel alakulását tesztelő vizsgálatok IIIb fázisú tanulmányként, már befogadott, regisztrált készítményekkel zajlottak. Valamennyi

tanulmányban 2-es típusú diabetesben szenvedő, fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegek szerepeltek, a vizsgálati készítményt a betegek a zajló antidiabetikus terápia megtartása mellett (add on) kapták. A GLP-1-RA készítményeket illetően így zajlott az ELIXA (lixisenatid vs. placebo), a LEADER (liraglutid vs. placebo), az EXSCEL (heti egyszeri exanatid vs. placebo), a HARMONY (albiglutid vs. placebo) és a REWIND (dulaglutid vs. placebo) vizsgálat.^{2,3,4,5} Valamennyi tanulmány eredményeit publikálták, kivéve a REWIND vizsgálatot, amelyről 2019 elején csak sajtóközlemény áll rendelkezésre. A SUSTAIN-6 vizsgálat⁶ az előzőekben említett tanulmányok sorába tartozik, de kivitelezésének voltak olyan sajátosságai is, amelyek eltértek a korábbiakétól.

SUSTAIN-6 vizsgálat

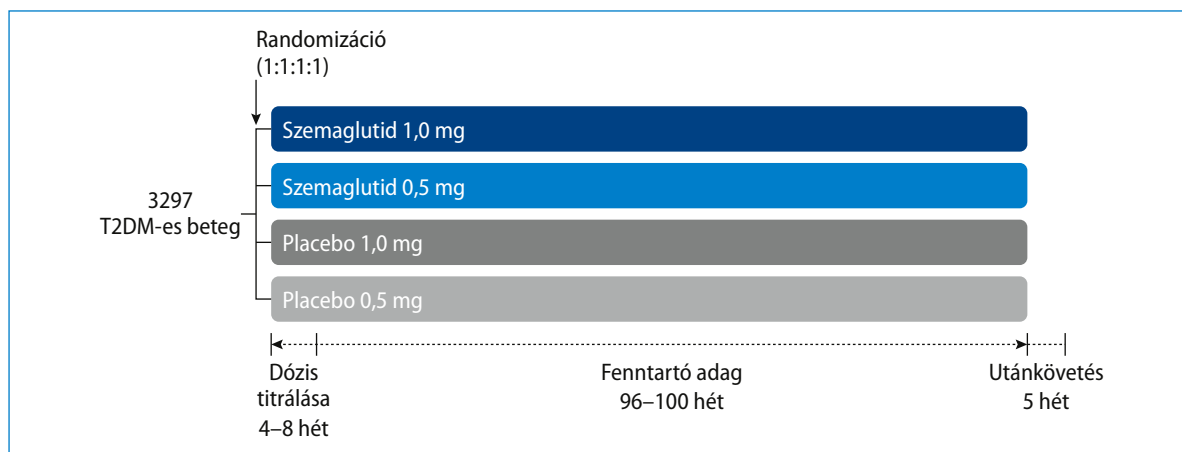
Vizsgálati cél

A szerzők még a fejlesztés stádiumában (regisztráció előtt), IIIa fázisú vizsgálatban kívántak adatokat gyűjteni a heti egyszeri szemaglutid kardiovaszkuláris biztonságosságáról non-inferioritási (placebóval egyenértékűséget igazoló) tanulmány keretén belül. A hatósági előírás szerint fejlesztés alatt lévő készítménynél ez akkor teljesül, ha az esélyhányados 95%-os megbízhatósági tartománynak felső értéke 1,8 alatt marad.

Vizsgálat módja

A véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat 20 ország 230 centrumában zajlott. A betegek 1:1:1 arányban négy ágra kerültek:

1. szemaglutid heti 1×0,5 mg;
2. megfelelő placebo;



1. ábra. A SUSTAIN-6 vizsgálat felépítése

3. szemaglutid heti $1 \times 1,0$ mg;
4. megfelelő placebo.

A vizsgálat tartama összesen 109 hét volt (104 hét vizsgálat, 5 hét utánkövetés) (1. ábra). A vizsgálati készítmény dózisát a betegek előre lefektetett módszer szerint növelték: szemaglutid kezdő dózis: heti 0,25 mg 4 hétig, amely után a dózist tovább emelték heti 0,5 mg-ra, ezt követően tértek át a fenntartó dózisa (ami vagy heti $1 \times 0,5$ mg, vagy heti egyszer 1,0 mg volt). A fenntartó dózist a vizsgálat során nem lehetett változtatni. A készítményt a betegek subcutan kapták, a zajló antidiabetikus terápia megtartása mellett. Ez utóbbi az adott országban érvényes alkalmazási előírás szerinti, standard terápiát jelentette. Ellenőrző vizitek negyedévenként kerültek sor. A vizsgálatot a Novo Nordisk szponzorálta.

Vizsgált betegcsoport

A tanulmányba 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket vontak be (életkor: ≥ 50 év, HbA_{1c} : $\geq 7,0\%$), a korábbi kezelés lehetett csak életmód-terápia, vagy gyógyszeres antidiabetikus kezelés: maximum két orális szer \pm bázis- vagy premix inzulin. Beválasztási feltétel volt a kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris vagy perifériás érbetegség, szívelégtelenség (NYHA II–III. stádium) vagy idült vesebetegség (3. stádium) jelenléte. A vizsgálatba bekerülhettek 60 év feletti betegek akkor is, ha esetükben legalább egy kardiovaszkuláris

kockázati tényező igazolható volt. A legfontosabb kizárási kritériumok az alábbiak voltak: heveny coronaria- vagy cerebrovaszkuláris esemény 90 nappal a beválasztás előtt, tervbe vett revaszkularizáció bármely érterületen, tartós dialízis, korábbi DPP-4-gátló vagy más GLP-1-RA készítmény adása 30 nappal a beválasztás előtt.

A betegek bevonása 2013. február és december között történt, a vizsgálat utolsó vizitjére 2016. március 15-én került sor. A követés medián tartama 2,1 év volt. A betegek 99,6%-ában tudtak adatokat gyűjteni a vitális paramétereikről. A szemaglutid 0,5 mg ágon 826 beteg, a szemaglutid 1,0 mg ágon 822 beteg, a megfelelő placebo ágon 824 és 825 beteg szerepelt. A teljes vizsgálati kohorszt ($n=3297$) tekintve a betegek életkora 64,6 év, diabetestartamuk 13,9 év, a kiindulási HbA_{1c} -érték 8,7% volt, a betegek 83,0%-ában kardiovaszkuláris betegség ismert vagy kimutatott volt. A betegek 93,5%-a antihypertensív, 76,5%-uk lipidcsökkentő és 76,3%-uk thrombocytaaggregáció-gátló kezelésben részesült.

Kimeneteli végpontok

Elsődleges összevont végpontként a kardiovaszkuláris halál, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke (3 pontos MACE) első megjelenését értékelték. Másodlagos végpontként több eseményt analizáltak: kiterjesztett összevont kardiovaszkuláris végpont (3 pontos MACE

+ revaszkularizáció, szívelégtelenség vagy instabil angina miatti hospitalizáció), össz-halálozás, a 3 pontos MACE összetevői külön-külön, retinopathia-események, új vagy romló nephropathia. A kimeneteli eseményeket független bizottság minősítette. Több biztonságossági paramétert regisztráltak: hypoglykaemia-események alakulása, daganatos betegségek, pancreatitis előfordulása.

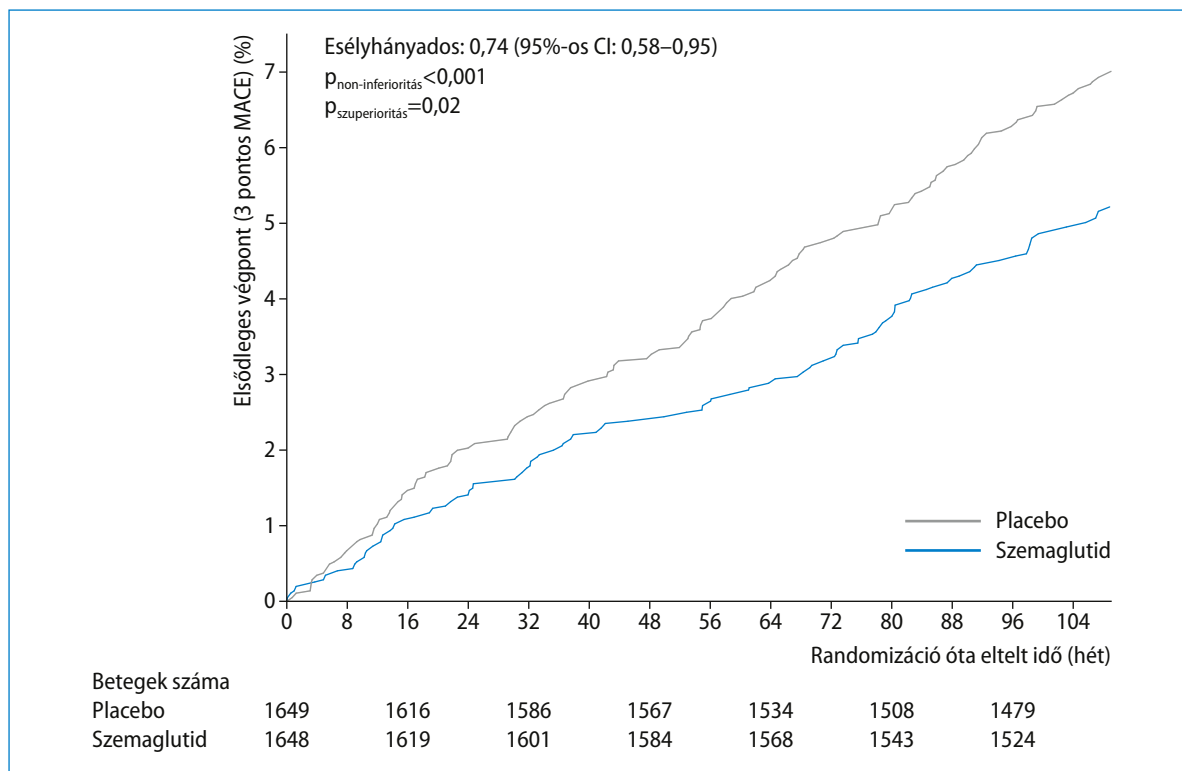
A kardiovaszkuláris események alakulásának bemutatásánál a szerzők a két szemaglutid- és a két placebo csoportot összevontan értékelték. A glykaemiás hatékonyság, a testsúly és a biztonságossági paraméterek közlésénél a négy vizsgálati csoport külön-külön szerepelt.

Eredmények

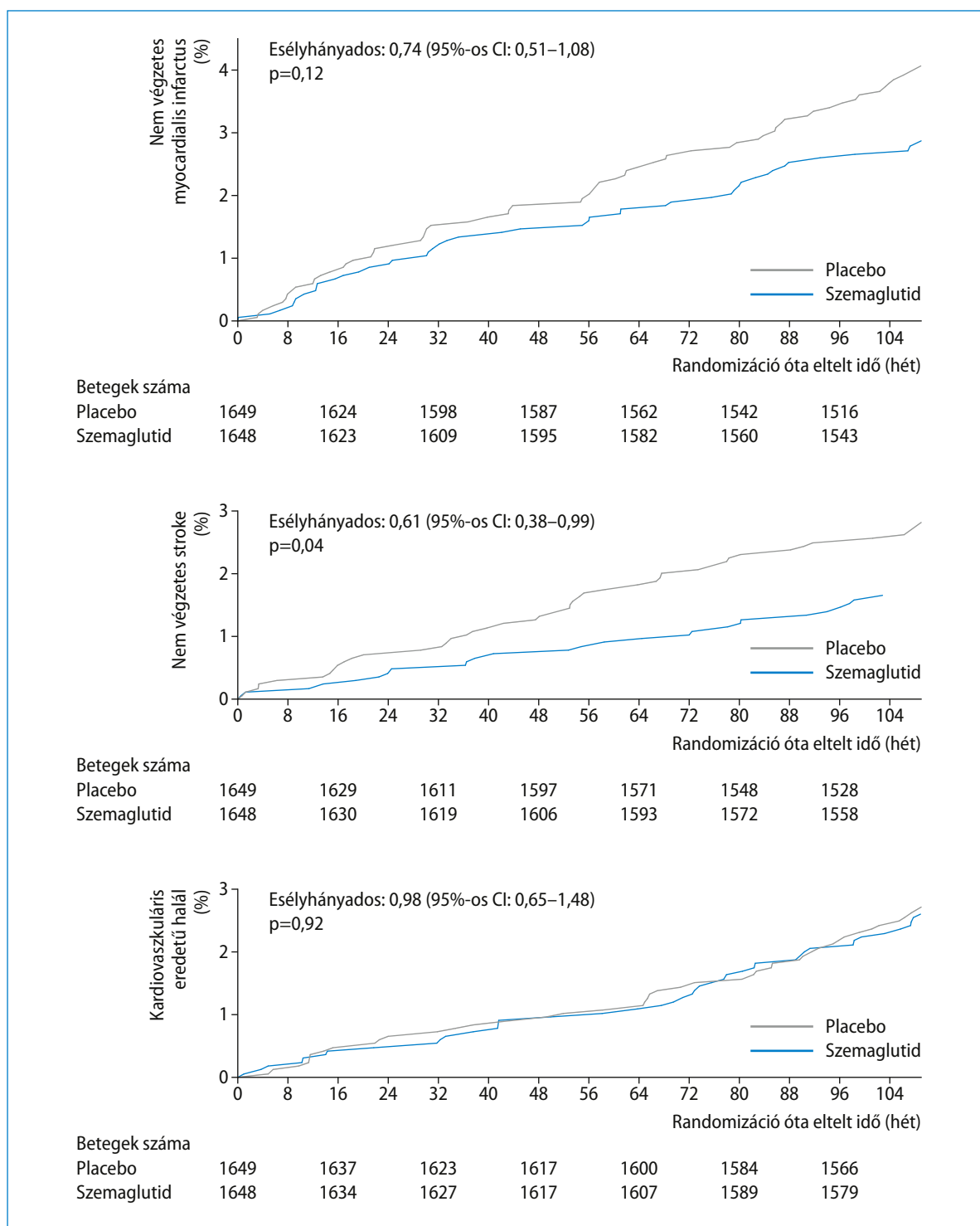
Elsődleges végpont (3 pontos MACE) a szemaglutidot kapók között 6,6%-ban, a placebo csoportban 8,9%-ban fordult elő (HR: 0,74; 95%-os CI:

0,58–0,95; $p < 0,001$ a non-inferioritást, $p = 0,02$ a superioritást tesztelve) (2. ábra). A nem végzetes myocardialis infarctus numerikusan előnyösebben alakult az aktív ágon, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (HR: 0,74; 95%-os CI: 0,51–1,08; $p = 0,12$). Nem végzetes stroke statisztikailag értékelhetően ritkábban fordult elő szemaglutid vs. placebo mellett (HR: 0,61; 95%-os CI: 0,38–0,99; $p = 0,04$). A kardiovaszkuláris halálozás tekintetében a két csoport között nem mutatkozott értékelhető különbség (HR: 0,98; 95%-os CI: 0,65–1,48; $p = 0,92$) (3. ábra). A kardiovaszkuláris kockázatcsökkenés között nem volt érdemi eltérés akkor, ha a szemaglutidot kapó két csoportot (dózis heti $1 \times 0,5$ mg és heti 1,0 mg) külön értékelték.

A HbA_{1c}-változás (a 104. héten talált értékből kivonva a kiindulási értéket) az alábbiak szerint alakult: a 0,5 mg szemaglutid csoportban $-1,1\%$, szemaglutid 1,0 mg csoportban $-1,4\%$, mindkét placebo csoportban $-0,4\%$ ($p < 0,001$).



2. ábra. A SUSTAIN-6 vizsgálat kardiovaszkuláris kimeneteli eseményei – Elsődleges végpont (3 pontos MACE) (Forrás: Marso SP, et al.: *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. A kiadó engedélyével.)



3. ábra. A SUSTAIN-6 vizsgálat kardiovaszkuláris kimeneteli eseményei (Forrás: Marso SP, et al.: N Engl J Med 2016; 375: 1834-1844. A kiadó engedélyével)

A testsúlyváltozás (a 104. héten talált értékből kivonva a kiindulási értéket) az alábbiak szerint alakult: a 0,5 mg szemaglutid csoportban $-3,6$ kg, a szemaglutid 1,0 mg csoportban $-4,9$ kg, a placebo csoportban $-0,7$ kg és $-0,5$ kg ($p < 0,001$).

Diabeteses retinopathiás szövődmények gyakrabban fordultak elő szemaglutid vs. placebo mellett (HR: 1,76; 95%-os CI: 1,11–2,78; $p = 0,02$). Új vagy romló nephropathiás szövődmények értékelhetően ritkábban fordultak elő szemaglutid vs. placebo mellett (HR: 0,64; 95%-os CI: 0,46–0,88; $p = 0,005$).

A systolés vérnyomás csökkenése nagyobb volt szemaglutid vs. placebo mellett (placebóval korrigált változás: szemaglutid 0,5 mg: $-1,3$ Hgmm; szemaglutid 1,0 mg: $-2,6$ Hgmm; $p < 0,001$). A diasztolés vérnyomásértékek alakulása terén nem volt értékelhető különbség a csoportok között. A szívfrekvencia növekedése nagyobb volt szemaglutid vs. placebo mellett (placebóval korrigált változás: szemaglutid 0,5 mg: 2,0/min, szemaglutid 1,0 mg: 2,5/min; $p < 0,001$).

Gastrointestinalis mellékhatások gyakrabban fordultak elő szemaglutid vs. placebo mellett. Ezek a mellékhatások enyhék voltak és a követés első 30 hetében jelentkeztek. Akut pancreatitis az aktív ágon 9 betegnél, a placebo csoportban 12 betegnél fordult elő. Pancreascarcinoma az aktív ágon 1 betegnél, a placebo csoportban 4 betegnél fordult elő. A hypoglykaemia-események alakulása terén a csoportok között nem mutatkozott értékelhető különbség.

Következtetések

A vizsgálat eredményei szerint az elsődleges célkitűzés teljesült, a szemaglutid placebóval szembeni non-inferioritása igazolható volt. A 3 pontos

MACE esélyhányadosának alakulása azonban a törzskönyvezés előtti kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálathoz szükséges kisebb statisztikai erő ellenére igen jó volt. A 95%-os megbízhatósági tartomány felső határértéke ugyanis bőven 1,8 alatt (ez volt az előírt kritérium), sőt 1,0 alatt maradt, ami azt jelenti, hogy a 26%-os relatív kockázat-csökkenés (HR: 0,74; 95%-os CI: 0,58–0,95) a biztonságosan túlmutató előnyt is igazolt. Az adatok jelzik, hogy az összevont kardiovaszkuláris előny hátterében elsősorban a nem végzetes stroke jelentős és a nem végzetes myocardialis infarctus szerényebb csökkenése állt, a kardiovaszkuláris halálozás érdemben nem változott.

A microangopathiás szövődmények alakulása terén a szemaglutid veseprotekcióra utaló tulajdonságát lehetett megfigyelni. A retinopathiás szövődmények ugyanakkor szemaglutid mellett gyarapodtak, ami kicsit váratlan volt. Későbbi (post hoc) analízisek ugyanakkor rámutattak arra, hogy ezek az események a korábban inzulinnal kezelt és már retinopathiában szenvedő betegek körében voltak megfigyelhetők akkor, ha a szemaglutid a kiindulási HbA_{1c} -érték viszonylag gyors csökkenését eredményezte.⁷ A diabetológiai irodalomban már évtizedekkel ezelőtt megfigyelt, később a DCCT-ben is regisztrált fenoménról van szó, a túl gyors vércukorcsökkenés a retinopathiás szövődmények átmeneti romlását okozhatja, s erre a körülményre a betegek kezelésvezetésekor figyelemmel kell lenni.^{8,9} A szemaglutid alkalmazási előírása erre a körülményre külön kitér.¹⁰

Klinikailag mindenképpen figyelemre méltó a glykaemiás kontroll szemaglutid mellett észlelt javulása, a testsúlycsökkenés és a systolés vérnyomás előnyös alakulása. Minden bizonnyal ezeknek a tényezőknek is szerepe lehetett a kardiovaszkuláris szövődmények előnyös alakulásában. Figyelemre

1. táblázat. A GLP-1-RA készítményekkel végzett, publikált tanulmányok alapvető jellegzetességei

Vizsgálat	Betegszám	Készítmény	Követési idő	Ismert/dokumentált kardiovaszkuláris betegség
ELIXA	6 068	Lixisenatid	2,1 év	100%
LEADER	9 340	Liraglutid	3,8 év	81%
SUSTAIN-6	3 297	Szemaglutid	2,1 év	83%
EXSCEL	14 752	Exenatid	3,2 év	73%
HARMONY	9 463	Albiglutid	1,6 év	100%

méltó adat azonban az, hogy állatkísérletekben a szemaglutid csökkentette az atherosclerosis kialakulását, megelőzte az aortaplakk progresszióját és a plakkon belül csökkentette a gyulladást.¹¹

A GLP-1-RA készítményekkel végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok közül a SUSTAIN-6 tanulmányon túl a LEADER (liraglutid) és a HARMONY (albiglutid) eredményei igazoltak előnyös tulajdonságot, a REWIND (dulaglutid) is előnnyel zárult, de ennek részletes adatait még nem publikálták. A tanulmányok összehasonlítása természetesen nehéz,¹² hiszen más volt a betegcsoport és a követési idő (1. táblázat). Mindazonáltal az ADA/EASD legújabb konszenzusriportjában leírtakat meg kell szívlelnünk: a kardiovaszkuláris megbetegedés, az idült vesebetegség és a szívelégtelenség jelenléte 2-es típusú diabetesben komolyan mérlegelendő körülmény.¹³ A dokumentált előnnyel rendelkező GLP-1-RA készítményeket elsősorban akkor érdemes választani a metformin-terápia első kiegészítéseként, ha ismert/kimutatott atherosclerotikus eredetű megbetegedés is jelen van. A szemaglutid előnyét érdemes akkor is kiaknázni, ha az adott betegnél a testsúly gyarapodása komoly mérlegelési körülmény. Renális protekció biztosítása érdekében is alternatív választási lehetőség a bizonyított előnnyel rendelkező GLP-1-RA, főleg akkor, ha SGLT-2-gátló készítmény a vesefunkció károsodása (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) miatt nem kezdhető.

A SUSTAIN-6 vizsgálatnak a fentiekén túlmenően még egy érdekes hozadéka is lett. Feltehetően a vizsgálat kivitelezésének körülményei (IIIa fázisú vizsgálat, regisztráció előtt, viszonylag alacsonyabb betegszámmal, nem túl hosszú követési idővel) és jó eredményei alátámasztották azoknak a szakértőknek a javaslatait, akik a kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok eddigi gyakorlatának megváltoztatása mellett kezdtek el érvelni.¹⁴ Részben anyagi, részben időbeni megtakarítás céljából a SUSTAIN-6 vizsgálatához hasonló jellegű tanulmányok szervezése ugyanis feltehetően előnyösebb lenne. A szakmai közvélemény kíváncsian várja, hogy ezen a téren lesz-e változás a közeljövőben.

Irodalom

1. Jermendy Gy: Miért vált napjainkban központi kérdéssé az antidiabetikumok kardiovaszkuláris biztonságossága? *Metabolizmus* 2015; 13: 367-372.
2. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; ELIXA Investigators: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225
3. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
5. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietzpas RT, Boitros FT: Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes/Metab Res Rev* 2016; 32: 776-790. doi:10.1002/dmrr.2810
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
7. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al.: Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-897. doi:10.1111/dom.13172
8. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagaens O: Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 811-815. doi:10.1136/bmj.290.6471.811
9. 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. doi:10.1056/NEJM199309303291401
10. Ozempic® alkalmazási előírás
11. Rakipovski G, Rolin B, Nohr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, et al.: The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE-/- and LDLr-/- mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018; 3: 844-857. doi:10.1016/j.jacbs.2018.09.004
12. Home P: Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-369. doi:10.1007/s00125-018-4801-1
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kerman WN, Mathieu C, Mingrone G, et al.: 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). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. doi:10.1007/s00125-018-4729-5
14. Tucker ME: FDA Panel: Keep CV Outcomes Trials for Diabetes but Tweak Them. *Medscape* 2018. Oct. 26. <https://www.medscape.com/viewarticle/904011> [letöltve: 2019. 02. 28.]

Közlésre érkezett: 2019. március 1.

Közlésre elfogadva: 2019. március 6.

A szerző levelezési címe:

Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet

1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

E-mail: gyjermendy@gmail.com