

A kardiovaszkuláris kockázat, a DPP-4-gátlók, a vércukor-variabilitás és az autonóm neuropathia potencális összefüggései

Kempler Péter dr.,¹ Horváth Viktor dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- autonóm neuropathia
- DPP-4-gátlók
- hipoglikémia
- kardiovaszkuláris kockázat
- vércukor-variabilitás

Összefoglalás

A hiperglikémia a cukorbetegség szövődményeihez vezet. A UKPDS hosszú távú adatai látványosan igazolták valamennyi vizsgált makro- és mikrovaskuláris végpont csökkenését. Részben az elmúlt évek gyógyszerfejlesztési eredményeinek köszönhetően a vércukorszint kontrollja mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésében a kardiovaszkuláris kockázat mérséklésére helyeződött a hangsúly. Ugyanakkor az ún. kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok tervezése során az volt a célkitűzés, hogy az antidiabetikus hatás a vizsgálatok két ágán közel azonos mértékű legyen. A glikémiás kontroll javítása valamennyi forgalomban lévő antidiabetikus szer, így a régóta piacon lévő dipeptidil-peptidáz-4-inhibitorok esetében érvényesül, tehát a vércukorcsökkentő hatás arányában ezek is mérséklék a kardiovaszkuláris kockázatot. A DPP-4-gátlók biztonságossági profillal rendelkeznek, nem okoznak hipoglikémiát, testtömegsemlegesek, ugyanakkor biztonságosan alkalmazhatóak idős, veseelégtelen betegekben. A posztprandiális vércukor hipoglikémiamentes csökkentése révén mérséklék a vércukor-variabilitást, ami ugyancsak kedvező prognosztikus tényező. Továbbá, figyelembe véve

a hipoglikémia és az autonóm neuropathia összefüggéseit, kiválóan alkalmasak autonóm neuropathiában szenvedő cukorbeteg kezelésére.

Key words

- autonomic neuropathy
- blood glucose variability
- cardiovascular risk
- DPP-4 inhibitor
- hypoglycaemia

Potential connections between cardiovascular risk, DPP-4 inhibitors, blood glucose variability and autonomic neuropathy

Hyperglycaemia leads to complications in diabetes mellitus. Long-term data from UKPDS have strikingly confirmed reductions in macro- and microvascular endpoints. Partly due to recent advancements in drug development, emphasis has shifted towards reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus alongside glycemic control. Cardiovascular safety trials aimed to achieve similar antidiabetic effects in both study arms. Glycemic control improvement is observed with all available antidiabetic agents, including long-standing dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, which also reduce cardiovascular risk proportionally to their glucose-lowering effect. DPP-4 inhibitors have a favorable safety profile, not causing hypoglycemia, being weight-neutral, and safe for elderly and renally impaired patients. Through postprandial blood glucose reduction without hypoglycemia, they also decrease glucose variability, which is a beneficial prognostic factor. Additionally, considering the link between hypoglycemia and autonomic neuropathy, they are well-suited for treating diabetes patients with autonomic neuropathy.

A 2-es típusú diabéteszes betegek kezelésének költsége emelkedik: hazánkban 2001-ben az antidiabetikumokra fordított éves költség 5.8 milliárd forint volt, 2014-ben ugyanezen összeg már 25.3 milliárd forintot tett ki, mely a 2-es típusú cukorbeteg teljes egészségügyi ellátási költségének 11,7%-át jelentette.¹ A korszerű, innovatív, a glikémiás hatékonyságon túlmenően kardiovaszkuláris (CV) protekciót is biztosítani képes készítmények megjelenésével ezek az összegek még tovább emelkedhetnek.

A 2000-es évek elején a 2-es típusú cukorbetegség kezelésének sarokköve az optimális vércukorszint-kontroll volt. A glikált hemoglobin (HbA_{1c}) 7% alatt tartása jelentősen csökkenti a mikrovaskuláris és hosszabb távon a makrovaskuláris szövődményeket.^{2,3,4} Ugyanakkor az ACCORD vizsgálatban a kedvezőtlen anyagcsere-helyzetű 2-es típusú cukorbetegségben az intenzív glikémiás kontrollra való törekvés növelte az összhalálozást és jelentősen emelte a hipoglikémia kockázatát,⁵ így megkérdőjelezte a hatásos HbA_{1c}-csökkentés jelentőségét is.

MIRE ALKALMASAK AZ ÚN. KARDIOVASZKULÁRIS BIZTONSÁGOSSÁGI VIZSGÁLATOK?

Ugyancsak trendfordító volt annak felismerése, hogy a rozigitazon glikémiás hatékonysága ellenére növelte a kardiovaszkuláris események kockázatát.⁶ E felismerést követően tette az FDA (Food and Drug Administration) kötelezővé a kardiovaszkuláris kimeneti végpontú biztonságossági vizsgálatok elvégzését, bár az eredeti metaanalízist azóta is nagyon sok kritika érte. A biztonságossági vizsgálatok célja – nevükből adódóan – nem a kardioprotekció igazolása, hanem az adott gyógyszer szív-érrendszeri mellékhatásainak kizárása volt. Ennek eléréséhez ki kellett zárni a glikémiás kontroll kardiovaszkuláris rizikót befolyásoló hatását, azaz ezen vizsgálatokban az egyes vizsgálati ágakon a glikémiás kontroll azonos hatású kellett hogy legyen. Ebből adódóan tehát kardiovaszkuláris rizikócsökkentés megítélésekor a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatokban az antidiabetikumok legfontosabb,

vércukorszint-csökkentő tulajdonságát – valójában tehát azt a fő tulajdonságot, amiért adjuk őket – az eredmények értékelése során nem vesszük figyelembe. Nem igaz tehát, hogy a DPP-4-gátlók nem csökkentik a kardiovaszkuláris kockázatot; azt vércukorcsonkító hatásuk arányában csökkentik, de a vizsgálatok jellegéből adódóan ez a kardiovaszkuláris biztonsági vizsgálatok eredményéből nem tükröződhetett.

A DPP-4-GÁTLÓ SZEREK HATÁSMECHANIZMUSA

Az első kereskedelmi forgalomba került DPP-4-inhibitor a szitagliptin volt. A DPP-4 enzim lebontja az inkretinek (glükózdependens inzulinotróp polipeptid vagy gasztrikus inhibitoros polipeptid [GIP] és glükagonszerű peptid-1 [GLP-1]), a DPP-4-gátlók adásának célja így az inkretinek lebontásának gátlása. Alkalmazásuk így glükózdependens inzulinszekréciót fokozó hatást eredményez,⁷ de emellett csökken a glükagon szekréciója⁸ és mérséklődik az étvágy is.⁹ Az inkretinek vércukorszint-csökkentő hatásukat csak orális cukorbevitel esetén fejtik ki, hiszen termelődésük a bélfalban található L-sejtek (GLP-1) és K-sejtek (GIP) direkt aktiválásával érhető el. A szitagliptin terápiás dózisban a DPP-4 aktivitását mintegy 80%-kal csökkenti, ami a biológiailag aktív GLP-1 koncentrációját megduplázza.¹⁰ Egy metaanalízis szerint mindezen hatások következtében a DPP-4-inhibitor-kezelés átlagosan 0,7%-kal csökkenti a HbA_{1c}-értéket.¹¹ Egy 2012-es randomizált vizsgálat szerint 1 százalékpontnyi HbA_{1c}-csökkenés 2-es típusú cukorbetegben 17%-kal mérsékli a kardiovaszkuláris események kockázatát.¹² Természetesen minden ilyen adat fenntartásokkal és a kiindulási paraméterek részletes ismeretében értelmezhető, de felhívja a figyelmet a helyes vércukorszint-kontroll kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatására.

A DPP-4-gátló szerek farmakokinetikája különböző, de a vildagliptin kivételével hosszú lebomlási időtartammal rendelkeznek, így naponta egyszer adagolandóak. A szitagliptin és az alogliptin elsődlegesen a vesén keresztül választódik ki, míg a szaxagliptin renális és hepatikus exkrécióval egyaránt rendelkezik. A linagliptin 90%-ban a széklettel távozik, míg a vildagliptin kiválasztódása többféle úton történik. Krónikus veseelégtelenségben

a DPP-4-inhibitorok csökkentett dózisban alkalmazhatóak, kivéve a linagliptint, amelynél dózismódosítás nem szükséges. Májbetegségben elsősorban a vildagliptin alkalmazása igényel figyelmet, ott lehetőség szerint a gyógyszer kerülni kell.

DPP-4-GÁTLÓKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS BIZTONSÁGOSSÁGI VIZSGÁLATOK

Érdeemes részletesebben szót ejteni néhány, DPP-4-gátlóval végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat eredményéről. A linagliptint glimepiriddel összehasonlító CAROLINA vizsgálat¹³ kivételével valamennyi vizsgálat placebokontrollált volt, a beválogatott személyek pedig magas CV rizikójú 2-es típusú cukorbeteg voltak. A TECOS vizsgálatba (szitagliptin vs. placebo) mintegy 15000 beteget választottak be, akik mindegyike metformin, pioglitazon/szulfonilurea vagy inzulin (metforminnal vagy anélkül) kezelésben részesültek, korábban átestek már CV eseményen, HbA_{1c}-értékük pedig 6,5–8,0% közötti volt. E betegeket randomizálták a szitagliptin- (50–100 mg/nap) vagy a placebo-ágra. A 3 éves átlagos utánkövetés adatait elemezve kimutatták, hogy a placebohoz képest a szitagliptin-ágon nem fordult elő nagyobb számban CV halál, nem halálos miokardiális infarktus vagy stroke, illetve instabil angina pectoris miatti hospitalizáció, míg a HbA_{1c} 0,29%-kal (nem szignifikáns mértékben) csökkent. A szitagliptin nem növelte az akut hasnyálmirigy-gyulladás és a hasnyálmirigy-daganat kockázatát, és nem emelte a szív-élgtelen betegek hospitalizációjának kockázatát sem.¹⁴

Hasonlóan a szitagliptin biztonságossági vizsgálatához, a linagliptin vs. placebo vizsgálatba (CARMELINA) is korábban CV eseményen átesett betegeket választottak be (n=6979), de ezen betegek esetében szignifikáns mértékű albuminuria vagy krónikus veseelégtelenség is jelen volt, és HbA_{1c}-értékük is valamelyest magasabb volt randomizációkor (6,5–10%). 5 mg linagliptin placebóhoz képest nem szignifikáns mértékben, 0,36%-kal csökkentette a HbA_{1c}-értéket és – a szitagliptinhez hasonlóan – nem változtatta meg az összetett végpont (CV halál, nem halálos miokardiális infarktus és stroke) előfordulásának esélyét. Emellett a linagliptin nem volt hatásos a veseelégtelenség progressziójára sem, ugyanakkor

a hasnyálmirigy-gyulladás és a hasnyálmirigy-daganatos esetek száma valamivel magasabb volt az aktív ágon, bár az alacsony esetszámok miatt ezek értékelhetősége megkérdőjelezhető (akut pancreatitis 9 vs. 5 beteg, pancreasdaganat: 11 vs. 4 beteg). A szitagliptinhez hasonlóan a linagliptin sem növelte a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát.¹⁵

Ezzel szemben a szaxagliptinnel végzett SAVOR-TIMI53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) vizsgálatban – mely a DPP-4-inhibitorokkal egyik elsőként végzett, egyben legnagyobb betegszámú (n=16 492) biztonságossági vizsgálatok egyike volt – a szívelégtelenség miatti hospitalizációk száma az aktív karon 27%-kal, szignifikáns mértékben magasabb volt, noha a HbA_{1c}-érték csökkenése 0,2%-kal a szaxagliptin-ágon ugyancsak szignifikánsnak bizonyult. Az észlelt különbségek lehetséges magyarázata volt a beválogatott betegek kedvezőtlenebb szénhidrátanyagcsere-kontrollja (HbA_{1c}: 6,5–12% közt). Mindemellett a többi vizsgálathoz hasonlóan elsődleges végpontként szereplő kardiovaszkuláris események számaránya nem különbözött a placebohoz képest.¹⁶

A hospitalizációhoz vezető szívelégtelenség számának növekedése azért is fontos, mert a cukorbetegség önmagában 2–4-szeresére emeli a szívelégtelenség miatt szükséges kórházi felvételek számát.¹⁷ A vil dagliptinnel végzett VIVID vizsgálatba ezért olyan betegeket választottak be (n=254 fő), akiknek csökkent baltamra-funkciójuk (EF <40%) és tünetekkel járó szívelégtelenségük volt. Az 52 hetes követési periódus alatt a 2×50 mg vil dagliptin placebohoz képest nem növelte a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát és nem rontotta a NYHA-stádiumot sem.¹⁸

Összefoglalva: a DPP-4-gátlók a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából biztonságosnak bizonyultak, noha a CV kimeneteli végpontokban szuperioritást nem sikerült igazolni. Egy 2018-ban publikált network metaanalízis eredményei szerint a DPP-4-gátlókhoz képest az SGLT-2-gátlókkal vagy GLP-1-receptoragonistákkal kezelt betegek közt a mortalitás alacsonyabb volt és a DPP-4-gátlók alkalmazása önmagukban, placebohoz képest sem vezetett alacsonyabb mortalitáshoz.¹⁹ Az adatok összesített elemzése szerint sem a pancreatitis, sem a pancreastumorkok

kockázata nem növekedett DPP-4-inhibitorok mellett.²⁰ A DPP-4-gátló-kezelés nem növelte a hipoglikémiák kockázatát, nem okozott testtömegnövekedést és a kezelés mellett érdemi mellékhatás sem fordult elő.

I A GLIKÉMIÁS VARIABILITÁS

Noha tradicionálisan a magas vércukorérték és következményesen a magas HbA_{1c}-érték azok a paraméterek, melyeket a hosszú távú diabeteses szövődmények megjelenésének előrejelzéséhez monitorozunk, az utóbbi években előtérbe került a glikémiás variabilitás vizsgálatának szükségessége is. A glikémiás variabilitás a diabeteses komplikációk megjelenésének HbA_{1c}-értéktől független önálló rizikófaktor.²¹ A glikémiás variabilitás pontos megítélését elsősorban a folyamatos szöveti glükózmonitorozó rendszerek (CGMS) elterjedése tette lehetővé. Az ezekből nyerhető nagyszámú adat statisztikai értékelése során számos marker figyelembevételét javasolják (a teljesség igénye nélkül: variabilitási együttható, glükózkiugrások átlagos amplitúdója, folyamatos összesített vércukorszinthatás, napi különbségek átlaga, magas vércukorindex, alacsony vércukorindex), melyek információt szolgáltatnak a vércukorfluktuáció mértékéről. Az adatok szisztematikus értékelésének jelentőségét mutatja az is, hogy nem csak a naponkénti, hanem az orvos-beteg találkozóközti időszakok glikémiás variabilitásának markerei is egymástól függetlenül, más-más paraméterrel összefüggve korrelálnak a klinikai kimenetekkel.²² A számos mérhető paraméter és az egyes mikro- vagy makrovaszkuláris események közti kapcsolat vizsgálata ma is intenzív kutatás tárgyát képezi, de a gyakorlatban a variációs koefficiens 36% alatt tartása bír leginkább klinikai jelentőséggel.

A fokozott glikémiás variabilitás számos patofiziológiai folyamatot indíthat el, így egyes szövetekben növeli a reaktív szabad gyökök mennyiségét és következményesen az oxidatív stresszt, mitokondriális funkciózavarokat eredményez, aktiválhatja a poliol anyagcsereutat, valamint egyes sejttípusokban (pl. Schwann-sejtek) apoptózist indukálhat.²³ Ezen folyamatok játszanak szerepet a szenzoros és autonóm neuropathia kialakulásában is. A folyamat kétirányú, azaz egyrészt a kedvezőtlen

szénhidrátanyagcsere-helyzet elősegíti a neuropathiák kialakulását, másrészt a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (CAN) tovább rontja a glikémiás variabilitást. Ismert, hogy mind a szenzoros (DSPN), mind az autonóm neuropathia az összmortalitás független prediktora,^{24,25} így azok kialakulása a beteg életminőségén kívül élettartamára is erőteljes negatív hatással van.

A GLIKÉMIÁS VARIABILITÁS ÉS AZ AUTONÓM NEUROPATHIA ÖSSZEFÜGGÉSE

A glikémiás variabilitás és az autonóm neuropathia összefüggését mind 1-es, mind 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben vizsgálták. Hazai szerzők munkája alapján ismert, hogy a vércukorszint átlagával és szórásával jellemzett glikémiás variabilitás a CAN súlyosságával egyértelmű összefüggést mutat 1-es típusú diabetes mellitusban²⁶ és hasonló összefüggést igazoltak 2-es típusú cukorbetegekben is.²⁷ Egy további vizsgálat csak a „glükózkügrások átlagos amplitúdója” paraméterrel talált összefüggést a CAN vonatkozásában.²⁸ A fokozott glikémiás variabilitás és a CAN összefüggésének hátterét keresve a hipoglikémia, illetve a meg nem érzett hipoglikémia és a CAN kapcsolata jól ismert. Emellett a közelmúltban Gad és munkatársai a glikémiás variabilitás összefüggéseit vizsgálva betegekben nagyobb arányban igazoltak hiperglikémiát, mint hipoglikémiát.²⁹ A glikémiás variabilitás szerepet játszik a DSPN kialakulásában is.³⁰

A fentiek alapján is egyértelmű, hogy azon antidiabetikumok, melyek a glikémiás variabilitást csökkenthetik, előnyt élveznek más szerekekkel szemben. A DPP-4-inhibitorok glikémiás variabilitásra kifejtett hatására vonatkozóan számos adat található az irodalomban. Egy közelmúltban publikált, 12 hétig tartó, randomizált vizsgálat szerint a hipoglikémiák számának csökkentése révén a glikémiás variabilitás jelentősen csökkenthető volt

metformin- és vildagliptinkezelés együttes alkalmazásával.³¹ Szintén hasznosnak bizonyult a DPP-4-inhibitorok premix inzulinval történő együttes alkalmazása a glikémiás variabilitás csökkentésében.³² Dializált, 2-es típusú cukorbetegekben ugyancsak igazolták (kis esetszámú vizsgálatban), hogy a DPP-4-inhibitorok csökkentik a vércukor-variabilitást és az éjszakai hipoglikémiák számát.³³ A közelmúltban két áttekintő tanulmány és metaanalízis is megjelent a DPP-4-gátlók glikémiás variabilitásra kifejtett hatásáról, és mindkettő alapján a gyógyszercsoport vércukorszint-egyensúlyra kifejtett kedvező hatása volt megállapítható.^{34,35}

ÖSSZEFOGLALÓ GONDOLATOK

A DPP-4-inhibitorok kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítmények, kardiovaszkuláris jótékony hatásuk pedig antiglikémiás hatásukból adódik. Mindemellett mellékhatásaik száma és mértéke elenyésző, biztonságosan alkalmazhatóak vese- és májelégtelen betegekben is. Hipoglikémiát nem okoznak, csökkentik a glikémiás variabilitást, így a diabeteses eredetű neuropathia kialakulásának kockázatát ugyancsak mérséklék. Bár a modern, additív kardioprotekciót is biztosító szerekhez képest alkalmazásuk kevésbé „holisztikus”, ár-érték arányban és mellékhatások tekintetében felveszik a versenyt az újabb készítményekkel, miközben a glikémiás variabilitás egyes paramétereire jótékony hatással vannak.

TÁMOGATÁS

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerzők nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CAN: kardiovaszkuláris autonóm neuropathia (cardiovascular autonomic neuropathy); **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **DSPN:** diabeteses szenzoros polyneuropathia (diabetic sensory polyneuropathy); **GIP:** glükózdependens inzulinotrop peptid (glucose-dependent insulinotropic polypeptide / gastric inhibitory polypeptide); **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptid-1); **HbA_{1c}:** hemoglobin A_{1c}; **SGLT-2:** nátrium-glükóz ktranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2)

IRODALOMJEGYZÉK

- Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, et al.: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24(3): 177-188.
- 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(15): 1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.: 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(14): 977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
- ACCORD Study Group; Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al.: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99(12A): 21i-33i. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.003
- Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471. doi:10.1056/NEJMoa072761
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al.: Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-744. doi:10.1007/BF00401145
- Komatsu R, Matsuyama T, Namba M, et al.: Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide I-(7-36)-amide. *Diabetes* 1989; 38: 902-905. doi:10.2337/diab.38.7.902
- Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, et al.: Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999; 276: R1541-R1544. doi:10.1152/ajpregu.1999.276.5.R1541
- Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al.: Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078-2084. doi:10.1210/jc.2003-031907
- Monami M, Iacomelli I, Marchionni M, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(4): 224-235. doi:10.1016/j.numecd.2009.03.015
- Andersson C, van Gaal L, Caterson ID, et al.: Relationship between HbA_{1c} levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(9): 2348-2455. doi:10.1007/s00125-012-2584-3
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al.: Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(12): 1155-1166. doi:10.1001/jama.2019.13772
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et CARMELINA Investigators: Effect of linagliptin vs. placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684
- Park JJ: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. *Diabetes Metab J* 2021; 45(2): 146-157. doi:10.4093/dmj.2020.0282
- McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al.: Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: A randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018; 6(1): 8-17. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.004
- Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al.: Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1580-1591. doi:10.1001/jama.2018.3024
- Dicembrini I, Monterege C, Nreu B, et al.: Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 159: 107981. doi:10.1016/j.diabres.2019.107981
- Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G: Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 288-298. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x
- Tsuchiya T, Saisho Y, Murakami R, et al.: Relationship between daily and visit-to-visit glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2020; 67: 877-881. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0012
- Zhang X, Yang X, Sun B, et al.: Perspectives of glycemic variability in diabetic neuropathy: a comprehensive review. *Commun Biol* 2021(4): 1366. doi:10.1038/s42003-021-02896-3
- Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al.: Association of cardiovascular autonomic neuropathy and distal symmetric polyneuropathy with all-cause mortality: A retrospective cohort study. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 6662159. doi:10.1155/2021/6662159
- Vági OE, Svébis MM, Domján BA, et al.: The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes with all-cause mortality – a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1079009. doi:10.3389/fendo.2023.1079009
- Nyiraty S, Pesei F, Orosz A, et al.: Cardiovascular autonomic neuropathy and glucose variability in patients with type 1 diabetes: is there an association? *Front Endocrinol* 2018; 9: 174. doi:10.3389/fendo.2018.00174
- Lai YR, Huang CC, Chiu WC, et al.: HbA_{1c} variability is strongly associated with the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes after longer diabetes duration. *Front Neurosci* 2019; 13: 458. doi:10.3389/fnins.2019.00458
- Christensen MMB, Hommel EE, Jørgensen ME, et al.: Glycemic variability and diabetic neuropathy in young adults with type 1 diabetes. *Front Endocrinol* 2020; 11: 644. doi:10.3389/fendo.2020.00644
- Gad H, Elgassim E, Mohammed I, et al.: Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with increased glycemic variability driven by hyperglycemia rather than hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200: 110670. doi:10.1016/j.diabres.2023.110670
- Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, et al.: Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34: 612-616. doi:10.1016/j.diabet.2008.04.005

31. Yoshikawa F, Uchino H, Nagashima T, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves glycemic variability in multiple daily insulin-treated type 2 diabetes: a prospective randomized-controlled trial. *Diabetol Int* 2021; 13(1): 124-131. doi:10.1007/s13340-021-00513-6
32. Tan FHS, Tong CV, Tiong XT, et al.: The effect of dpp4 inhibitor on glycemic variability in patients with type 2 diabetes treated with twice-daily premixed human insulin. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2021; 36(2): 167-171. doi:10.15605/jafes.036.02.11
33. Ishikawa-Tanaka T, Hosojima M, Kabasawa H, et al.: Effects of DPP-4 Inhibitors on blood glucose variability in japanese patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis: A prospective observational exploratory study. *Diabetes Therapy* 2020; 11: 2845-2861. doi:10.1007/s13300-020-00928-5
34. Lee S, Lee H, Kim Y, et al.: Effect of DPP-IV inhibitors on glycemic variability in patients with T2DM: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9: 13296. doi:10.1038/s41598-019-49803-9
35. Chai S, Zhang R, Zhang Y, et al.: Influence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glycemic variability in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol* 2022; 13: 1-11. doi:10.3389/fendo.2022.935039