

Újabb evidenciák és ajánlások a kardiovaszkuláris kockázat lipidológiai, diabetológiai és egyéb endokrin-anyagcsere módon történő csökkentése vonatkozásában

Bajnok László

Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék, Pécs

Levelezési cím:

Prof. dr. Bajnok László, 7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu



A szerző
video-összefoglalója



CH Live
kerekasztal

Az elmúlt években született nagy klinikai vizsgálatok csak erősítették és nem cáfolták, hogy annál jobb minél erélyesebben és minél korábban kezdjük az aterogén koleszterin csökkentését. Ennek ellenére a 2021-es ESC prevenciók irányelv jelentősen visszaveszi a 2019-es ESC/EAS-ajánlás progresszivitását. A HDL protektív hipotézisét viszont inkább cáfolták a friss érdemi vizsgálatok és a halolajjal nyert eredmények is ellentmondásosak. Ígéretes viszont a lipoprotein(a) – Lp(a) –, az angiopietin-like 3 (ANGPTL3) fehérje és az apolipoprotein C-III (Apo CIII) innovatív módon történő csökkentése.

Bár a nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók és a glucagonlike peptid-1-agonisták a major kardio- és cerebrovaszkuláris események számát csak szerényen (10-14%-kal) mérséklék, egyéb klinikai – vesére, szívizomra, illetve zsírmájra gyakorolt – hatásaik is fontosak.

Az újabb hormon-, vitamin-, vagy ásványianyag-pótlást, illetve súly- vagy húgysavszint-csökkentést célzó gyógyszeres próbálkozások sem igazoltak pozitív hatást.

Kulcsszavak: kardiovaszkuláris prevenció, metabolikus gyógyszerek, lipidkontroll, glikémiás kontroll, irányelvek

Newer evidences and recommendations regarding the cardiovascular risk reduction by lipid treatments, anti-diabetic medications, and other endocrine-metabolic methods

The large clinical studies carried out in the recent years exclusively confirmed and did not deny that ideas: it is better to start reducing atherogenic cholesterol as strongly and as early as possible. Despite these, the 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice have significantly reduced the strength of the 2019 ESC/EAS recommendations. The recent studies have refuted the hypothesis of protective HDL, on the other hand, and the results obtained with fish oil are contradictory. However, the reduction of lipoprotein(a) (Lp(a)), angiopietin-like 3 (ANGPTL3) protein and apolipoprotein C-III (Apo CIII) in an innovative way is promising. Although sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 agonist (GLP-1RA) drugs reduce the number of major cardiovascular and cerebrovascular events only modestly (by 10 and 14%, respectively), other clinical effects – on kidney, heart muscle and fatty liver – are also important. Recent attempts aimed by hormone, vitamin, or mineral replacement, as well by weight or uric acid level reduction have not been proved having a positive cardiovascular effect.

Keywords: cardiovascular prevention, metabolic drugs, lipid control, glycaemic control, guidelines

Bevezetés

Bizonyos metabolikus gyógyszerek a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésének egyik alappilléret alkotják – az életmódkezelés, a kardio-vazoaktív, antitrombotikus készítmények és invazív módszerek mellett, de az antiinflammatorikus szerek szaporodó evidenciái is egy újabb dimenziót nyitottak.

Gyógyszeres lipidkezelés

A cél: az LDL-C csökkentése – de milyen áron? Evidenciák és ajánlások

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) égisze alatt az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) által 2019-ben megújított dyslipidaemia-ajánlásból (1) továbbra sem derül ki a dyslipidaemia definíciója (bár mindenki sejtí: beavatkozási küszöb vagy kezelés mellett célérték feletti aterogén koleszterin és/vagy alacsonyabb HDL-C és/vagy magasabb triglicerid) (2). Az irányelv legfontosabb terápiás üzenete az, hogy a rizikóstatusznak megfelelő – a korábnál szigorúbb – célértékek eléréséhez nagy intenzitású statin adása javasolt (tehát valamennyi kockázati kategóriában nagy intenzitású), ha ez statin-monoterápiával nem érhető el, ezetimibet kell kombinációba vonni. Az ezetimib tekintetében a bizonyítottaságot – az ajánlás I. osztályú erősségével szemben – a grémium csak B-szintűnek minősítette, annak ellenére, hogy az ezetimib vs. placebo véletlen besorolásos vizsgálatok metaanalízisének egyértelmű pozitív eredménye (3) alapján az A-minősítés is indokolt lehetett volna. (Az amerikai National Lipid Association három nagy ezetimibes vizsgálatot is elfogad bizonyító erejűnek, az IMPROVE-IT-t, SHARP-ot és az EWTOPIA 75-öt [4]). Ha a „maximálisan tolerálható” statinnal és ezetimibbel az igen nagy kockázat igényelte cél nem érhető el, a proprotein-konvertáz szubtilizin/ke-xin-9 típusának (PCSK9) gátlása is javasolt, szekunder prevencióban (I.A-ajánlás) vagy familiáris hypercholesterinaemia esetén (I.C-ajánlás).

Szintén 2019-ben jelent meg az első és azóta is egyetlen LDL-C-célérték szerinti véletlen besorolásos vizsgálat, a cerebrovaszkuláris betegek bevonásával végzett TST (5). (A glikémiás és vérnyomás céltartományok alapján randomizált studyk után ennek éppen itt volt az ideje.) A kombinált kardio- és cerebrovaszkuláris végpont ritkább volt az 1,8 mmol/l alatti ágon, a 2,3–2,8 mmol/l közöttihez képest (HR=0,78; 95% CI: 0,61–0,98). Ezzel cseng össze az IMPROVE-IT 2017-ben megjelent alcsoportelemzése, ami azonban a még alacsonyabb LDL-C előnyét igazolta: a statinhoz adott ezetimibbel elért 1,4 mmol/l átlag mellett, az 1,8 mmol/l-hez képest a másodlagos cerebrovaszkuláris események száma szignifikánsan kisebb lett (HR=0,60; 95% CI: 0,38–0,95) (6).

A nem (különösebben) hypercholesterinaemiásokon végzett primer prevenció korábbi HOPE-3 mostaná-

ban publikált elemzése közül kiemelkedik, hogy a rosuvastatinnal elért, átlagosan mindössze 26,5%-kal alacsonyabb LDL-C mellett is markánsan csökkent az iszkémiás stroke gyakorisága (HR=0,53; 95% CI: 0,37–0,78), anélkül, hogy szignifikáns lett volna a vérzéses stroke incidenciája különbsége (7). Az erektilis diszfunkció sem lett gyakoribb statin mellett abban az alcsoportban, amelyikben az International Index of Erectile Function (IIEF-EF) score szerinti alapos felmérés történt (16 mg candesartan és 12,5 mg HCT sem okozott változást IIEF-EF score-ban) (8). Ennek az adatnak azért van különös jelentősége, mert a statinkezelés mellett tesztoszteron-csökkenés mutatható ki, aminek a mértéke a véletlen besorolásos vizsgálatokban minimális (9), a megfigyelésekben viszont – dózisfüggő és – nem elhanyagolható (de hypogonadismust – főleg olyat, ami kardiometabolikus szempontból releváns lenne – általában nem okoz) (10).

A 2021-es ESC prevenciósi irányelv a koleszterincsökkentés vonatkozásában tartózkodóbb (11), mint az ezen kezelési formát elsődlegesen továbbra is meghatározó, fentebb említett európai (ESC/EAS) dyslipidaemia-ajánlás (1). Az utóbbiban megfogalmazott szigorú aterogén lipid gyógyszeres beavatkozási küszöbök és célértékek relativizálásra kerültek, csak a kockázat bizonyos szintjétől javasolják egyáltalán az alkalmazásukat; ennél kisebb rizikónál az ajánlás megengedőbb, magasabb értékek is elfogadhatók. Mintha a prevenciósi irányelv szerzői megriadnának a gyógyszeres koleszterincsökkentés korábban megfogalmazott szigorú logikájától és gyakorlatától, még szekunder prevencióban is, amikor csak 1,8 mmol/l alatti cél kitűzését javasolják az első lépésben, a 2019-es dyslipidaemia-ajánlás alapvető újdonságát, az 1,4 mmol/l alatti célértéket csak – bizonyos tényezők „megfontolása” után –, második lépésben. (Az aterogén koleszterin esetében ráadásul nem is vetődik fel céltartományt, annak alsó határát indokoló biztonsági aggály – szemben a vérnyomással vagy glikémiás kontrollal.) A 2019-es európai dyslipidaemia-ajánlás is tartózkodó volt – egy akkor megjelent komoly metaanalízis tanulságával éles ellentétben (12) – az idősek primer prevenciójával kapcsolatban, de abban 75 év volt a korhatár, az új ajánlásban ez 70 évre csökkent. Holott a legutóbbi időben is jelentek meg komoly elemzések, amelyek szerint 75 év felett is biztonságos és különösen hatékony a koleszterincsökkentés (13, 14). Az LDL-C-csökkentés ajánlott gyógyszeres kezelésének ESC/EAS által megfogalmazott, fentebb említett stratégiája azonban lényegében megmaradt a 2021-es prevenciósi irányelv ajánlásaiban is.

Amerikában is visszafelé leng a koleszterincsökkentés erélyességének az ingája. A primer prevenció területén már a 2018-as ACC/AHA-ajánlás is visszalépés volt elődjéhez képest (15) – miközben ezt támogató evidencia nem jelent meg (16) és egy évvel később az ESC/EAS meg éppen radikális irányban mozdult (1) – de a USPSTF legújabb ajánlása még ennél is konzervatív-

vabb mind az indikáció, mind a statindózis korlátos voltában (17).

Cél az LDL mellett az lipoprotein(a) csökkentése is?

A PCSK9 hatásának gátlása az aterogén lipoproteinek közül a lipoprotein(a) – Lp(a) – plazmaszintjét is tudja mérsékelni, 22-40%-kal (18). Az (evolocumab után a másik) teljesen humanizált PCSK9-gátló antitest, az alirocumab segítségével végzett ODYSSEY OUTCOMES közvetve az Lp(a)-koncentráció LDL-C-re gyakorolt hatástól független csökkentésének kardiovaszkuláris relevanciáját is jelezte (19). Az Lp(a) csökkentésének pozitív hatására vonatkozó közvetlen bizonyíték azonban csak az Lp(a) célzott, specifikus semlegesítésével végzett klinikai vizsgálatoktól várható.

HDL emelése: be nem teljesült várakozás

Sikertelennek bizonyult a per os adható, a lipoproteinek, így a HDL szerény javítására képes apabetalonnal, alacsony HDL-szintű, akut koronáriszindrómán átesett diabetészeseken végzett BETonMACE is (20). Bár a vizsgálat statisztikai ereje erősen korlátos volt, ez egy újabb érv a HDL-hipotézis ellen.

A koleszterin-észter transzferprotein (CETP) gyógyszeres gátlása a HDL-C jelentős emelkedését és a non-HDL-C csökkenését eredményezi. Ennek ellenére az ezen készítményekkel végzett vizsgálatok kudarcosak lettek. A torcetrapib-, dal-, és evacetrapib után 2017-ben az anacetrapib is kiesett az újabb hatékony készítményekért folytatott küzdelemből (volt még egy friss, sikertelen próbálkozás a dalcetrapib farmakogenetikával való hatékonnyá tételére) (21). A HPS 3/TIMI 55-REVEAL és annak egészen friss utóelemzése pedig – a biztonságosság mellett – csak szerény előnyös hatást jelzett, ami döntően a non-HDL csökkenésének és nem a HDL emelésének tulajdonítható (22). (Az obicetrapib még ringben maradt.)

Elképzelhető, hogy az a probléma a gyógyszeresen eddig elért HDL-szint-emeléssel, hogy az nem társult a HDL funkcionális aktivitásának megfelelő növekedésével.

Újabb innovatív lipidszerek

Az angiopietin-like 3 (ANGPTL3) fehérje különböző lipázok inhibitora; az – innovatív módon lehetséges – gátlása csökkenti az LDL- és trigliceriddús lipoproteinek szintjét, de ezen túl a HDL-partikulák számát is. A Pfizer a TRANSLATE-TIMI 70 során mutatkozó szerény pozitív lipidhatás és a zsírmájbetegség elfogadhatatlan gyakoriságú és mértékű romlása miatt (23) befejezte az ANGPTL3 jelentős mértékű májbeli gátlására képes antiszensz oligonukleotiddal, a vupanorsennel folytatott fejlesztéseit. Meg kell jegyezni, hogy az ANGPTL3 evinacumab humán monoklonális antitesttel történő közömbösítésével nagyobb mértékű, 50% körüli LDL-C-csökkenést lehet elérni refrakter hypercholeste-

rinaemiában (24), így akár megfelelő LDL-receptor működésre képtelen (homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás) egyének esetében is, anélkül, hogy hasonló biztonsági probléma merült volna fel.

Triglicerid, és annak csökkentése; hal- és egyéb olajok. Lenni vagy nem lenni: az itt a kérdés

A magas trigliceridtartalmú lipoprotein-maradékok erősebb stimulánsai az ateroszklerotikus folyamatnak, mint az LDL-partikula (csak általában kevesebb van belőlük – szerencsére) (25). Ennek ellenére, míg az LDL-csökkentés a medicina egyik legnagyobb sikertörténete (lenne – ha az ellenzők ezt nem tették volna tönkre), az emelkedett triglicerid csökkentése inkább kudarc – ez idáig. A niacin és a fibrátok – az alig használt gemfibrozil kivételével – nem bizonyultak meggyőzően protektívnek kardiovaszkulárisan, bár a fenofibrát hatásosságát a magasabb trigliceridű és alacsonyabb HDL-űek alcsoportjában számos szakértő elismeri (25) és a szer diabetészes retinopathia és mikroamputációk elleni hatása is számottevő. Megjegyzendő azonban, hogy egy új fibráttal, a szelektív PPAR α -modulátor pemafibráttal folytatott nagy, PROMINENT elnevezésű klinikai vizsgálathatástalanság miatt leállt.

A triglicerid-csökkentés területén is ígéretes a fentebb említett ANGPTL3-gátlás vagy a hypertriglyceridaemia egyik fő kockázati tényezőjének, az apolipoprotein CIII-nak (ApoCIII) a csökkentése. Egyébként a fibrátok egyik hatásmechanizmusa is ez, de ennél hatékonyabb az ApoCIII antiszensz oligonukleotid (volanesorsen) révén történő redukálása, ami eddig nem kompromittálódott (szemben az ilyen módon megvalósított ANGPTL3-gátlással, mint azt korábban említettük) (26).

Az elmúlt években számos omega-3 zsírsav hatását tesztelő nagy kardiovaszkuláris vizsgálat eredménye vált ismertté. Érdemi trigliceridcsökkentő hatása csak a 2 g feletti omega-3 zsírsav-adagoknak van – elsősorban a VLDL-termelés csökkentése, kevésbé a VLDL-maradékok clearance-ének fokozása révén (25). A kis omega-3 zsírsavdózisoknak (1 g/nap) inkább pleiotrop-, mint lipidhatása lehet; ebben a tartományában két primer prevenció (ASCEND és VITAL), közepes adag (1,8 g/nap) alkalmazásával pedig egy posztinfarktusos vizsgálat (OMEMI) lett semleges eredményű. Nagy adagú (4 g/nap) halolaj két nagy vizsgálatban, a REDUCE-IT és STRENGTH esetében szerepelt (27, 28). A betegcsoportok hasonlóak voltak: hypertriglyceridaemiás, nagyobb részt diabetészes és/vagy kardiovaszkuláris, 62,5–64 év közötti átlagéletkorú, 65–71%-ban férfi beteg. Mégis, míg az első vizsgálatban határozott kockázatcsökkenés mutatkozott, a második teljesen semleges lett. Kérdés, hogy a REDUCE-IT során kimutatható különbség kapcsolatos volt-e a hypertriglyceridaemiával, mert a magasabb vs. alacsonyabb trigliceridű alcsoportok ered-

ményei hasonlatosak lettek (27), másrészt csak kb. 20% volt a triglicerid-különbség a két ág között, hasonlóan a semleges STRENGTH-hez. Lehetséges, hogy a két vizsgálat ellentmondó eredményéért az eltérő vizsgálati készítmények a felelősek, de abszurd módon nemcsak az aktív ág szerepe (erre utal, hogy míg az elsőben 8,9%, az utóbbiban csak 0,4% volt az ApoB csökkenésének szintje), hanem a placebóként alkalmazottak is: a REDUCE-IT során ásványi olaj, míg a STRENGTH-ben kukoricaolaj szerepelt kontrollként. Elképzelhető tehát, hogy valójában a jó hatás abból adódott, hogy az aktívan kezelteteket nem terhelte az ásványi olaj toxicitása (28). Erre utal, hogy REDUCE-IT során az ikoza-pentetil mellett a CRP-csökkenés a statisztikai szignifikancia határán volt, de a placebóként ásványi olajat alkalmazó ágon a *CRP-emelkedés* magasan szignifikáns lett (27, 29). Egy dán kohorsz elemzés indirekt módon szintén a placebo-olajok különbségével tudta (részben) magyarázni a két vizsgálat eredménye közötti diszcrepanciát (30). Ezek alapján jogos, hogy míg az ESC/EAS 2019-es dyslipidaemia ajánlása az omega-3 zsírsav alkalmazását ikoza-pentetil formájában bizonyos esetekben megfontolandónak (IIa) tartja (1), a 2021-es európai (ESC) kardiovaszkuláris prevenció irányelv csak megfontolhatóan (IIb) (11). Megjegyzendő az is, hogy az omega-3 zsírsavkészítmények dóziszfüggő módon fokozzák a pitvafibrilláció prevalenciáját (27, 28) – nem pedig csökkentik, bizonyos előzetes eredményeknek megfelelően (31).

Antidiabetikumok

A szigorú glikémiás kontroll kardiovaszkuláris előnye

A szigorú vérnyomáskontroll előnye a közelmúltig nem volt meggyőző, de a SPRINT-vizsgálat elsöprő paradigmaválást hozott (32). Ezzel szemben a szigorú glikémiás kontroll (7 alatti vs. 7–8 közötti A_{1c} -célérték) kockázattal szembeni hasznát dedikáltan erre tervezett vizsgálat az utóbbi időben sem igazolta (ennek ellenére, közvetett bizonyítékok alapján a 7 alatti A_{1c} -célérték a továbbra is az általánosan elfogadott) (33).

Az innovatív antidiabetikumok kardiovaszkuláris előnye

Az elmúlt éveket a korszerű – nem hypoglykaemizáló, bétasejt-kímélő – antidiabetikumok további előretörése jellemezte, különösen a szervvédelemben jeleskedő gyógyszercsoportok, így a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2)-gátló és a glukagon-like peptid-1-agonista (GLP-1-RA) kiemelt jelentőségűvé válása. Az ezen szerre végzett vizsgálatok jó minőségű metaanalízisek készítését tették lehetővé (34, 35), amelyekben a major kardio- és cerebrovaszkuláris kombinált végpontok mérsékelt csökkenését lehetett kimutatni: az SGLT2-gátlók összesített hatása 10%-os kockázatmérséklődés volt (34), míg a GLP-1-RA esetében ez 14% (35).

Az SGLT2-gátlók iszkémiás eseményekre gyakorolt hatása szerény – ha egyáltalán van, mert pl. a cerebrovaszkuláris inzultusok kockázatát nem befolyásolják – a miokardiális és renális hatáshoz képest, annak ellenére, hogy a csoport mérsékli a hipertóniát, a visceralis elhízást, a hyperinsulinaemiát, a dyslipidaemiát, a hyperurikaemiát, az artériás stiffneszt, az albuminuriát és az oxidatív stresszt (36). A fent említett metaanalízis szerzői szerint feldolgozásuk azt a hipotézist erősíti, hogy a pozitív kardio- és renoprotektív hatás nem is az SGLT2-gátlással kapcsolatos, hanem a nátrium-hidrogén-cserére (NHE) gyakorolt hatással (az NHE1 a szívben, az NHE3 a vesében, az NHE9 pedig a gyulladással sejtken játszik szerepet), illetve egyéb (Na, K, Ca) ioncsatornák befolyásolása révén (34). Az SGLT2-gátlók esetében tehát olyan kardio- és renoprotektív szerekről van szó, amelyek diabéteszeknél vércukorcsökkentő hatással is rendelkeznek. Mindezt jól érzékelteti a DECLARE-TIMI 58 vizsgálat, amiben egy kevert populáción – 40% szekunder prevenció aránnyal – a dapagliflozin nem csökkentette szignifikánsan a major iszkémiás események gyakoriságát (HR=0,93; 95% CI: 0,84–1,03) (37). Ezek előfordulása a kontrollágon évente 2,5% volt; ugyanakkor a hasonló klinikai súlyosságot képviselő kemény renális végpontesemény és újonnan kialakuló szívelégtelenség miatti hospitalizáció – aminek aránya a kontrollágon, a major iszkémiás eseményekkel összevetve, évi 1,5% körüli volt – együttesen 40%-kal lett ritkább!

Az SGLT2 mellett a glükóz és galaktóz bélből történő felszívódásában közreműködő SGLT1-et is blokkoló sotagliflozin előnye a szelektív SGLT2-gátlókkal szemben, hogy az ateroszklerotikus események, így a stroke gyakoriságát is számottevően csökkentik (38).

A GLP-1-RA metaanalízis nem talált a készítmények strukturális homológiája szerint szignifikáns különbséget a hatásosságban és szerényebb mértékben, de a mortalitást, a szívelégtelenség miatti kórházi felvételeket és a veseeseményeket is pozitívan befolyásolták (35). Az GLP-1-RA-k, az SGLT2-gátlókkal szemben a stroke és alsóvégtagi amputációk incidenciáját is mérséklék, továbbá az antidiabetikum-választásnál elhanyagolt szempont, a zsírmájbetegség előnyös befolyásolására is képesek, helyettesítve a ma már nem használt pioglitazont, ami esetében az ektópiás lipidakkumuláció elleni hatás része volt a súlygyarapodás: itt, a GLP-1-RA esetében már a súlycsökkenés.

Figyelmet érdemel, hogy 2020-ban jelent meg a GLP-1-RA liraglutiddal végzett LEADER egy olyan utóelemzése, ami a pozitív kardiovaszkuláris hatás összetevőit elemezte (39). E szerint a vércukorcsökkentés hatása volt a legnagyobb, amit az albuminuria csökkenése követett. A többi elemzett komponens hatása – így a súlyváltozásé – nem volt szignifikáns. Nehéz megítélni ezek alapján (is), hogy a GLP-1-RA gyógyszercsoport pozitivitása mennyiben pleiotrop.

A metformin és annak kardiovaszkuláris hatékonysága

A metformin kardiovaszkuláris hatékonyságát – bár számos előnyös tulajdonsága alapján prejudikált –, modern standardok szerinti vizsgálat nem igazolta (33). Ezért is lett volna különösen fontos a prediabeteszeseken végzett brit nagy kardiovaszkuláris vizsgálat, a GLINT. Ez azonban sajnos elakadt, pedig a metformin korszerű vizsgálatban történő megmérettetése segítene a szer új éra palettáján elfoglalt pozíciójának az adekvát meghatározásában (40). (Márpedig az ilyen vizsgálatok nem helyettesíthetők; erre hívja fel a figyelmet az OCOG-ALMERA, amelyben az előrehaladott, de aktívan kezelt nem kissejtes tüdőrákos betegek túlélési esélyét a metformin *rontotta*) (41).

Egyéb endokrin-anyagcsere készítmények kardiovaszkuláris preventív szerepe

Gyógyszeres súlycsökkentés és kardiovaszkuláris betegségek

Elsődleges végpontként kemény kardiovaszkuláris eseményekre tervezett, megfelelő statisztikai erejű és befejezett olyan klinikai vizsgálat, amelyben valamely súlycsökkentő gyógyszer placebóval szemben került összehasonlításra, eddig kettő történt: a SCOUT-ban a szibutramin fokozta a kockázatot (42), míg a lorcaserin 2018-ban semlegesnek bizonyult a CAMELLIA TIMI 61 során (43) [Az FDA mégis betiltotta a szer további alkalmazását – a malignitás kockázata miatt (44); az EMA korábban sem engedélyezte.] Ezért is különösen várakozásteli vizsgálat a SELECT (NCT03574597), ami a heti egyszeri 2,4 mg szemaglutid nem diabéteszesek szív- és érrendszeri eseményeire gyakorolt szekunder preventív hatását vizsgálja. Az előzmények alapján az várható, hogy a készítmény a 10%-ot elérő súlycsökkenést az aktívan kezelték már több mint felénél teljesíteni tudja (45).

Hormonpótlási formák és kardiovaszkuláris betegségek

A férfi hypogonadizmus – elsősorban az izomtömeg és az inzulinérzékenység csökkenése, valamint alacsony aktivitású gyulladás révén – kockázati tényező, ugyanakkor a tesztoszteronpótlás kardiovaszkuláris biztonságossága körül is élénk vita folyik (46). Ennek oka részben abban keresendő, hogy a rendelkezésre álló vizsgálatok minősége nem éri el a szokásos nagy, kemény végpontos megatrialek színvonalát. (Elvi akadályt jelent, hogy a pótlás javallata az alacsonyabb rizikójú betegekre tervezés mellett szól, míg a nagy vizsgálat statisztikai ereje magas kockázatúakat igényelne.) Ráadásul a tesztoszteronszint életkorral és a BMI-vel is csökken, széles az átmeneti zóna (8-12 nmol/l össztesztoszteron), az enyhe formák igen gyakoriak (pl. a súlyfelesleggel élő férfiak harmadát-háromnegyedét érintve), a tünetek szerteágazóak lehetnek és zömük kevéssé specifikus; a szűrés

csak klinikai gyanú esetén javasolt. Mindez nehezíti a hormonpótlás javallatának egyértelműsítését (46). Továbbá vannak országok, ahol elterjedten alkalmazzák anti-aging szerként is a tesztoszteront; a hypogonadizmus hiányában alkalmazott androgének egyértelműen ártalmasak és ez a gyakorlat elítélendő.

A női hormonpótlás története – ígéretes előzmények után paradox, csúfos kudarc – jól példázza, hogy miért nem kerülhetők meg a megfelelő randomizált klinikai végpontos studyk; az elmúlt években sem született olyan vizsgálat, ami alkalmassá tenné ezt a kezelési formát kardiovaszkuláris prevencióra. (Az ELITE során a menopauza után korán kezdett kezelés alkalmas volt a carotis intima-media vastagság progressziójának lassítására [47]).

A szubklinikus formában is szignifikáns rizikót jelentő hypothyreosis – aminek prevalenciája a 10%-ot eléri – kezelésének kardiovaszkuláris hatását egy releváns nagy vizsgálat elemezte, posztinfarktusos betegeken: az ejekciós frakciót nem javította a tiroxinpótlás (48).

Vitamin-, nyomelempótlás és kardiovaszkuláris betegségek

A 2021-es európai (ESC) kardiovaszkuláris prevenció irányelv megjegyzi, hogy a vitaminpótlásos intervenciók vizsgálatok nem igazolták sem az antioxidáns, sem a homocisztenin-csökkentők, sem a D-vitamin-pótlás előnyös hatását (11). Az utóbbi kérdés – szemben 2016-os elődjével – a megújított verzióban már nem kerül részletesebb tárgyalásra, annak ellenére, hogy mostanában jelentek meg a kifejezetten erre (és a daganatincidenciára) tervezett (semleges eredményű) nagy vizsgálatok (VITA, VITAL) (49, 50). (A D-vitamin-pótlás előnye az intenzív ellátásban, COVID-ban, a pszichés tünetek és életminőség javításában sem igazolódott [51] és az önálló életvitelre alkalmas emberek csonttörés prevenciójára vonatkozó adatok is ellentmondásosak.)

Az USPSTF viszont behatóan foglalkozik ezek evidenciáival (illetve azok hiányával) a vitaminpótlással kapcsolatos megújított állásfoglalásában; az ásványi anyagok közül a kalcium- és szelénpótlás semlegességét is tárgyalják (a kalciumpótlás bizonyos más elemzésekben kardiovaszkulárisan ártalmasnak bizonyult) (52). Az ESC/EASD sem javasolja a vitamin- vagy nyomelempótlást a diabéteszincidencia vagy a diabéteszes beteg kardiovaszkuláris kockázatának mérséklésére (33).

Egyéb metabolikus készítmények és kardiovaszkuláris betegségek

A köszvényeseken (nem tünetmentes hyperurikaemiásokon) végzett nagy vizsgálatok közül az egyikben az allopurinolhoz képest az erélyesebb xantin-oxidáz-gátló febuxostat fokozta a kardiovaszkuláris és teljes mortalitást (53), míg egy másik, nyílt elrendezésűben a fe-

buxostat non-inferiornak bizonyult (54). Legújabbban az allopurinol nagy adagja (600 mg) bizonyult hatástalannak a placebóval szemben a szekunder prevencióban, egy megfelelő statisztikai erejű, idős (72 éves átlagéletkorú) betegeken végzett vizsgálatban, az ALL-HEART-ban; igaz az induló húgysavszint nem volt különösebben magas (340 µmol/l) és a mellékhatások sem lettek számottevően gyakoribbak (nem volt pl. halálos, gyógyszer-indukálta *Stevens–Johnson-szindróma*) (55). Metabolikus szindrómásokon tesztelték az L-karnint, ami mint nem esszenciális aminosav milliárd dolláros forgalmú táplálékkiegészítő, pl. energiatalok összetevője. Egy friss, véletlen besorolásos study-ban azonban az L-karnin fokozta a carotis-ateroszklerózist (56). Továbbra is adós viszont az orvostudomány az olyan magas kardiovaszkuláris kockázatot jelentő állapot, mint a diabéteszes (autonóm) neuropathia placebo-kontrollált gyógyszeres befolyásolásának potenciális pozitív kardiovaszkuláris hatására vonatkozó klinikai végpontos vizsgálatával.

Következtetések

Az elemzett készítmények heterogén hatékonysága a megfelelő klinikai vizsgálatok szolgáltatta evidenciák különleges fontosságára hívja fel ismételt a figyelmet. Ráadásul, ha valahol érvényes kell, hogy legyen (még) a „primum nil nocere” elve, az a prevenció. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy minden (preventív) (mód) szer hatástalannak és veszélyesnek tekintendő, amíg az ellenkezőjét nem lehet kellő bizonyossággal igazolni. És ezután még a költséghatékonyság-elemzés is következik. Ugyanakkor a szerző azok közé tartozik, akik a koleszterincsökkentés vonatkozásában az elmúlt két év bemutatott ajánlásait indokolatlan regresszióként értékelik. Az elmúlt évek ismét tanúbizonyságát adták, hogy az irányelvek szerkesztésében egyfajta birkózás folyik a konzervatív és progresszív erők között, amelyek a rendelkezésre álló evidenciákat alapvetően eltérően tudják megítélni.

A kardiovaszkuláris kockázat bizonyítékokon alapuló, endokrin-anyagcsere módon történő csökkentése vonatkozásában sok, meg nem is olyan sok lehetőséggel rendelkezünk.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

2. Bajnok L. Az Európai Ateroszklerózis Társaság (EAS) és az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) dyslipidaemia ajánlása. Fókuszban az igen nagy kockázatúak. *Metabolizmus* 2019; 17: 262–265.

3. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: systematic review of patient-important outcomes. *J Eval Clin Pract* 2018; 24: 222–31. <https://doi.org/10.1111/jep.12663>

4. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 2022; S1933–2874(22)00167–2. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068>

5. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020; 382: 9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>

6. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136: 2440–2450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095>

7. Bosch J, Lonn EM, Dagenais GR, et al. Antihypertensives and Statin Therapy for Primary Stroke Prevention: A Secondary Analysis of the HOPE-3 Trial. *Stroke*. 2021; 52: 2494–2501. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030790>

8. Joseph P, Lonn E, Bosch J, et al. HOPE-3 Investigators. Long-term Effects of Statins, Blood Pressure-Lowering, and Both on Erectile Function in Persons at Intermediate Risk for Cardiovascular Disease: A Substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) Randomized Controlled Trial. *Can J Cardiol* 2018; 34: 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.026>

9. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2013; 11: 57. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-57>

10. de Keyser CE, de Lima FV, de Jong FH, et al. Use of statins is associated with lower serum total and non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone levels in male participants of the Rotterdam Study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 155–65. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1061>

11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

12. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1)

13. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2019; 140: 992–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>

14. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, et al. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. *JAMA* 2020; 324: 68–78. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7848>

15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1046–e1081. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000624>

16. Bajnok L. Elsődleges, másodlagos, harmadlagos gyógyszeres megelőzés az újabb lipidajánlások kaleidoszkópjában. *CARDHUNG* 2019; 49: 44–50. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.1.44>

17. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 328: 746–753. PMID: 35997723. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13044>

18. Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML. Effect of Evolocumab on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, and Lipoprotein(a): A Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014129. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014129>

19. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 133–144.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>
20. Ray KK, Nicholls SJ, Buhr KA, et al. BETonMACE Investigators and Committees. Effect of Apabetaone Added to Standard Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Recent Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 1565–1573. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3308>
 21. Tardif JC, Pfeffer MA, Kouz S, et al. dal-GenE Investigators. Pharmacogenetics-guided dalcetrapib therapy after an acute coronary syndrome: the dal-GenE trial. *Eur Heart J* 2022 Jul 20: ehac374. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac374>
 22. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Writing Committee. Sammons E, Hopewell JC, Chen F, et al. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 1416–1424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab863>
 23. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation* 2022; 145: 1377–86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266>
 24. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 2307–2319. doi: 10.1056/NEJMoa2031049
 25. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42: 4791–4806. PMID: 34472586; PMCID: PMC8670783. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
 26. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531–542. PMID: 31390500. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
 27. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
 28. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: the STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2268–2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
 29. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1 β , Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation* 2022: Epub ahead of print. PMID: 35762321. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410>
 30. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. *Eur Heart J* 2021; 42: 4807–4817. PMID: 34455435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab555>
 31. Nodari S, Triggiani M, Campia U, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation* 2011; 124(10): 1100–6. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844082. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022194>
 32. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 1953–2041. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy010>
 33. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 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: 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
 34. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
 35. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
 36. Kempler P. Léteznek-e a körlefolyást módosító anti-diabetikus keze-
 - lés? *Metabolizmus XXIII. Budapest Diabetes Szimpózium Különszám.* 2022; 20: 10–15.
 37. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
 38. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
 39. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, et al. LEADER Trial Investigators. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1546–1552. <https://doi.org/10.2337/dc19-2251>
 40. Griffin SJ, Bethel MA, Holman RR, et al. Metformin in non-diabetic hyperglycaemia: the GLINT feasibility RCT. *Health Technol Assess* 2018; 22: 1–64.
 41. Tsakiridis T, Pond GR, Wright J, et al. Metformin in Combination With Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The OCOG-ALMERA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021 Sep 1; 7(9): 1333–1341. PMID: 34323924. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2328>
 42. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363: 905–17. PMID: 20818901. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003114>
 43. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018; 379: 1107–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808721>
 44. Sharretts J, Galescu O, Gomata S, et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin – The FDA’s Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med* 2020; 383: 1000–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003873>
 45. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
 46. Lapauw B, Kaufman JM. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: R167–R183. PMID: 33105105. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
 47. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505241>
 48. Jabbar A, Ingole L, Junejo S, et al. Effect of Levothyroxine on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Subclinical Hypothyroidism and Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 Jul 21; 324(3): 249–258. PMID: 32692386. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9389>
 49. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 608–616. PMID: 28384800; PMCID: PMC5815022. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
 50. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
 51. Leaf DE, Ginde AA. Vitamin D3 to Treat COVID-19: Different Disease, Same Answer. *JAMA*. 2021; 325: 1047–1048. PMID: 33595641; PMCID: PMC8412177. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26850>
 52. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 327: 2326–2333. PMID: 35727271. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.8970>
 53. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378: 1200–1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>
 54. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 396: 1745–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0)
 55. ALL-HEART: No Benefit of Allopurinol in Ischemic Heart Disease – Medscape – Aug 28, 2022.
 56. Johri AM, Héту MF, Heyland DK, et al. Progression of atherosclerosis with carnitine supplementation: a randomized controlled trial in the metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2022; 19: 26. <https://doi.org/10.1186/s12986-022-00661-9>