

SZTANEK FERENC DR.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A GLP-1-RECEPTOR-AGONISTÁK ÉS AZ SGLT2-GÁTLÓK KOMBINÁLT ALKALMAZÁSÁNAK ELŐNYEI 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN

A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGBEN FOKOZOTT A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK KOCKÁZATA, AMELY TOVÁBB NŐ KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG ESETÉN. A NÁTRIUM-GLÜKÓZ-KOTRANSPORTER-2- (SGLT2-) GÁTLÓK – A VÉR-CUKORCSÖKKENTŐ HATÁSUKON TÚLMUTATVA – A SZÍVELÉGTELENSÉG MIATT BEKÖVETKEZŐ KÓRHÁZI KEZELÉST ÉS A DIABÉTESZES VESEBETEGSÉG PROGRESSZIÓJÁT IS CSÖKKENTIK, VALAMINT A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK ELŐFORDULÁSÁT IS MÉRSÉKLIK. A GLP-1-RECEPTOR-AGONISTÁK (GLP-1-RA-K) GÁTOLJÁK AZ ATEROSZKLERÓZIS KIALAKULÁSÁT, JAVUL AZ ENDOHELIALIS FUNKCIÓ, EZENKÍVÜL MÉRSÉKLIK AZ ALBUMINÚRIÁT, ÍGY A VESEBETEGSÉGEK PROGRESSZIÓJA IS CSÖKKEN. A GLP-1-RA ÉS AZ SGLT2-GÁTLÓ KOMBINÁCIÓS TERÁPIA HATÉKONYSÁGÁT ÉS BIZTONSÁGOSÁGÁT 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKEN SZÁMOS KLINIKAI TANULMÁNY, VALÓVILÁG-MEGFIGYELÉSI VIZSGÁLAT ÉS KARDIOVASZKULÁRIS VIZSGÁLATOK METAANALÍZISE VIZSGÁLTA. AZONBAN JELENLEG MÉG NEM ÁLL RENDELKEZÉSÜNKRE OLYAN NAGY BETEGSZÁMÚ, RANDOMIZÁLT KLINIKAI VIZSGÁLAT, AMELY KIFEJEZETTEN A GLP-1-RA-K ÉS AZ SGLT2-GÁTLÓK KOMBINÁCIÓJÁNAK KARDIOVASZKULÁRIS ÉS VESEHATÁSAIT ÍTÉLI MEG. AZ ÖSSZEFOGLALÓ CÉLKITŰZÉSE A RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ IRODALMI ADATOK ALAPJÁN ANNAK ALÁTÁMASZTÁSA, HOGY A GLP-1-RA-K ÉS AZ SGLT2-GÁTLÓK KOMBINÁCIÓJA JELENTŐS KLINIKAI ELŐNYT NYÚJTHAT A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKNEK A KARDIOVASZKULÁRIS ÉS VESEBETEGSÉGEK KEZELÉSE SORÁN.

KULCSSZAVAK: 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG, GLP-1-RECEPTOR-AGONISTA, SGLT2-GÁTLÓ, KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉG, SZÍVELÉGTELENSÉG, KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG

BENEFITS OF COMBINED USE OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND SGLT2 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETES. THE RISK OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR DISEASES IS INCREASED IN TYPE 2 DIABETES, WHICH FURTHER INCREASES IN CHRONIC KIDNEY FAILURE. SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 (SGLT2) INHIBITORS, BEYOND THEIR BLOOD SUGAR-LOWERING EFFECTS, ALSO REDUCE HOSPITALIZATIONS DUE TO HEART FAILURE AND SLOW DOWN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASES, WHILE ALSO DECREASING THE OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS. GLP-1 RECEPTOR AGONISTS (GLP-1RAs) INHIBIT THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS, IMPROVE ENDOTHELIAL FUNCTION, AND MODERATE ALBUMINURIA, THUS REDUCING THE PROGRESSION OF DIABETIC KIDNEY DISEASE. THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF GLP-1RAs AND SGLT2 INHIBITOR COMBINATION THERAPY IN TYPE 2 DIABETES HAVE BEEN INVESTIGATED THROUGH NUMEROUS CLINICAL STUDIES, REAL-WORLD OBSERVATIONAL STUDIES, AND META-ANALYSES OF CARDIOVASCULAR TRIALS. HOWEVER, WE DO NOT HAVE A LARGE RANDOMIZED CLINICAL STUDY EVALUATING SPECIFICALLY THE CARDIOVASCULAR AND RENAL EFFECTS OF THE COMBINATION OF GLP-1RAs AND SGLT2 INHIBITORS. THE OBJECTIVE OF THIS SUMMARY IS TO SUPPORT, BASED ON AVAILABLE LITERATURE DATA, THE SIGNIFICANT CLINICAL BENEFITS THAT THE COMBINATION OF GLP-1-RAs AND SGLT2 INHIBITORS MAY OFFER IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR AND KIDNEY DISEASES IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS.

KEYWORDS: TYPE 2 DIABETES, GLP-1 RECEPTOR AGONIST, SGLT2 INHIBITOR, CARDIOVASCULAR DISEASE, HEART FAILURE, CHRONIC KIDNEY DISEASE

A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) 2-3-szoros eséllyel alakulhatnak ki szív- és érrendszeri betegségek, amely kockázat tovább nő krónikus veseelégtelenség esetén (1). Az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségek (ASCVD) mellett fokozott a diabéteszes vesebetegség és a szívelégtelenség kialakulásának kockázata is. A cukorbetegség modern gyógyszeres terápiája a makrovaszkuláris szövődmények (szívinfarktus, stroke, perifériás artériás betegség), a mikrovaszkuláris szövődmények (diabéteszes vesebetegség, retinopathia és neuropathia), a szívelégtelenség és a krónikus veseelégtelenség kezelésére irányul (2, 3).

A nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2-) gátlók – a vércukorcsökkentő hatásukon túlmutatva – a szívelégtelenség miatt bekövetkező kórházi kezelést és a diabéteszes vesebetegség progresszióját is csökkentik, valamint a fő kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulása is mérséklődött. Az SGLT2-gátlók vércukorszint-csökkentő hatásukat a vese proximális kanyarulat csatornájában a glükóz visszaszívásának gátlásával fejtik ki, ami a glükóz kiürülésének növekedéséhez vezet. A plazma glükózsztícseknése javulást eredményez az inzulinérzékenységben és a béta-sejt-funkcióban is (4). Az SGLT2-gátlók által nyújtott kardiovaszkuláris védelem a kedvező hemodinamikai változások eredményeként jöhet létre, ideértve a kamrai előterhelés javulását (a natriuresis és az ozmotikus diuresis másodlagos hatása) és az utóterhelés mérséklődését (a vérnyomáscsökkentő hatással együtt), valamint a szív anyagcseréjének javulását (glükóz helyett a ketontestek hasznosulása), a szív Na^+/H^+ pumpa gátlását, a szívizomszövet fibrózisának és nekrozisának csökkentését, az epikardiális és perivaszkuláris zsírszövetből származó proinflammatorikus adipokinek felszabadulásának mérséklődését, valamint az erythropoiesis serkentését (az iszkémiás szövetek oxigénellátásának javulását eredményezve) (5).

A GLP-1-receptor-agonisták (GLP-1-RA-k) molekulászerkezeti sajátosságaik függvényében csökkentik az éhomi és a posztprandiális vércukorszintet, közvetve gátló hatást fejtenek ki a glükagon szekréciójára, és mérsékelik a májból történő glükózképződést is.

Lassítják az ateroszklerózis progresszióját, javul az endothelialis funkció, és a szív kamrafunkciójára is kedvező hatást fejtenek ki. Csökkentik az albuminúriát, így a vesebetegségek progressziója is mérséklődik. A centrális idegrendszeri hatásuk az étvágycsökkentő hatásban nyilvánul meg (legkifejezettebben a szemaglutid, a liraglutid és dulaglutid esetén), lassul a gyomor motilitása, valamint lipolízist is indukálnak, ezáltal is elősegítve a testsúlycsökkenést (6). Mivel a GLP-1-RA és az SGLT2-gátlók glükózdependens módon fejtik ki hatásukat, magas vércukorértékek esetén hatékonyak, és hypoglykaemia-kockázatuk alacsony (7).

AZ SGLT2-GÁTLÓKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS ÉS RENÁLIS VIZSGÁLATOK

Az SGLT2-gátlók kardiovaszkuláris előnyeit először az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatban igazolták, ahol az empagliflozin a 3 pontos MACE (nem végzetes szívinfarktus, nem végzetes stroke, kardiovaszkuláris halálozás) relatív kockázatának jelentős csökkenését eredményezte ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő T2DM-betegeknél (8). A canagliflozin kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálati programja, a CANVAS és CANVAS-R szintén kimutatta a 3 pontos MACE szignifikáns csökkenését meglévő kardiovaszkuláris betegséggel rendelkező vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél (9, 10). A dapagliflozinnal végzett DECLARE-TIMI 58-vizsgálatban a kardiovaszkuláris biztonságosságon kívül nem szignifikáns csökkenés igazolódott a 3 pontos MACE-ben és a kardiovaszkuláris halálozásban, azonban a vizsgálat kiindulási jellemzői jelentősen eltértek voltak az EMPA-REG OUTCOME- és a CANVAS-tanulmányokhoz képest (11). Az ertugliflozinnal végzett VERTIS CV-tanulmányban minden T2DM-betegnek volt ismert kardiovaszkuláris betegsége, azonban ezzel az SGLT2-gátlóval nem igazolódott szignifikáns előny sem a 3 pontos MACE-ben, sem a kardiovaszkuláris halálozásban (12). Mind a dapagliflozin, mind az empagliflozin jóváhagyást kapott Európában és az USA-ban a krónikusan csökkent ejekciós frakcióval jellemezhető

szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésére a DAPA-HF- és az EMPEROR-Reduced-vizsgálatok eredményei alapján, amelyekben a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma és az ezzel összefüggésben álló kardiovaszkuláris halálozás kockázatának szignifikáns csökkenése igazolódott T2DM-ben és nem cukorbeteg esetében egyaránt (13–15). Az empagliflozin és a dapagliflozin előnyös hatása a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség esetén T2DM-ben és nem diabéteszes betegekben is igazolódott az EMPEROR-Preserved- és DELIVER-tanulmányokban, így ez a két készítmény a cukorbetegség státuszától függetlenül alkalmazható ezen betegcsoport kezelése során (16, 17).

A nagy kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok kimutatták, hogy az SGLT2-gátlók csökkentik a vesebetegség előrehaladásának kockázatát a diabéteszes vesebetegségben és nem diabéteszes, proteinúriával járó krónikus vesebetegségek esetében is. A CREDENCE- és a SCORED-vizsgálatok kizárólag krónikus vesebetegséggel és 2-es típusú diabéteszsel rendelkező betegeket vizsgáltak (18, 19), és a DAPA-CKD- és az EMPA-Kidney-vizsgálatokban a proteinúriás krónikus vesebetegséggel küzdő cukorbetegeken kívül nem cukorbeteg esetében is igazolták a renális kimeneteli végpontok kedvező változását (20, 21).

A GLP-1-RA-KKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS VIZSGÁLATOK

A GLP-1-RA-kkal készült kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmányok közül a lixisenatiddal végzett ELIXA-vizsgálat kardiovaszkuláris biztonságosságot igazolt az elsődleges összetevő végpont (itt 4 pontos MACE: kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem halálos szívinfarktus, nem halálos stroke, instabil angina miatti hospitalizáció) szempontjából (22). A liraglutid kardiovaszkuláris hatását elemző LEADER-tanulmányban nagyon nagy kardiovaszkuláris rizikójú 2-es típusú cukorbetegeket vizsgáltak, tehát akiknél a kórelőzményben szerepelt koronária- vagy cerebrovaszkuláris betegség, szívelégtelenség vagy veseelégtelenség. Elsődleges végpontként a 3 pontos MACE-t értékelték, amely

alapján a kardiovaszkuláris biztonság túl szignifikáns kockázatcsökkenés is igazolódott. A vizsgálatban a liraglutid jelentősen csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást és az összhála-lozást is (23). A SUSTAIN-6 a heti egyszeri szubkután adagolású szemaglutid kardiovaszkuláris biztonságosságát vizsgálta, ebbe a tanulmányba is nagy kardiovaszkuláris rizikójú 2-es típusú cukorbetegeket vontak be. Az elsődleges össze-vont végpont (3 pontos MACE) szempontjából jelentős csökkenés, superioritás igazolódott a szubkután szemaglutiddal kezelt betegek-nél a placebohoz képest. A kiterjesztett össze-vont végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos szívizominfarktus és stroke, revaszkularizáció, instabil angina vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció) szintén szignifikáns csökkenését, valamint másodlagos végpontként a revaszkularizáció, a nem halálos stroke és a vesebetegség előfordulásának csökkenését találták (24).

A heti egyszeri adagolású exenatid kardiovaszkuláris biztonságosságát elemző EXSCEL-vizsgálat volt a legnagyobb betegszámú tanulmány, amelyet az inkretintengelyen ható készítmények esetén végeztek, habár éppen nem igazolódott statisztikailag szignifikáns előny az elsődleges kimeneteli végpont (3 pontos MACE) szempontjából, az ös-smortalitás jelentős csökkenése igazolódott (25). A HARMONY OUTCOME-vizsgálat a végül kereskedelmi forgalomba nem kerülő albiglutid esetén erősítette meg a GLP-1-RA-készítmények kardiovaszkuláris hatását, primer végpontként a 3 pontos MACE szempontjából a noninferioritáson túl szignifikáns előnyt igazolt, és a másodlagos végpontok elemzésével ennek a kardiovaszkuláris előnynek a hátterében a halálos és nem halálos szívizominfarktus előfordulásának jelentős csökkenése állt (26).

A REWIND-vizsgálat során a heti egyszeri adagolású, szubkután dulaglutid kardiovaszkuláris hatását értékelték nagy rizikójú 2-es típusú cukorbeteg-nél, akiknek a többségénél szív-ér rendszeri betegség korábbról nem volt ismert. Elsődleges végpontként a 3 pontos MACE csökkenése szignifikánsnak bizonyult, és az alcsoportok elemzése után ezt az előnyös változást nem befolyásolta a

1. TÁBLÁZAT: A GLP-1-RA-KKAL ÉS AZ SGLT2-GÁTLÓKKAL VÉGZETT KARDIOVASZKULÁRIS VIZSGÁLATOK (CVOT-K) LEGFONTOSABB METAANALÍZISEINEK EREDMÉNYEI

KIMENETELI VÉGPONT	GLP-1-RECEPTOR-AGONISTÁK (5 GLP-1-CVOT)	SGLT2-GÁTLÓK (3 SGLT2-CVOT)
	ZELNIKER-FÉLE METAANALÍZIS (30)	
	RELATÍV KOCKÁZAT VÁLTOZÁSA (%)	RELATÍV KOCKÁZAT VÁLTOZÁSA (%)
MACE	-12%	-11%
MACE IGAZOLT ASCVD-VEL	-13%	-14%
MACE IGAZOLT ASCVD NÉLKÜL	3%	0%
SZÍVELÉGTELENSÉG MIATTI KÓRHÁZI KEZELÉS	-7%	-31%
STROKE	-14%	-3%
RENÁLIS VÉGPONT	-18%	-38%
RENÁLIS VÉGPONT JELENTŐS ALBUMINÚRIA (ACR>300 MG/MMOL) KIZÁRÁSÁVAL	-8%	-45%
KIMENETELI VÉGPONT	GLP-1-RECEPTOR-AGONISTÁK (8 GLP-1-CVOT)	SGLT2-GÁTLÓK (6 SGLT2-CVOT)
	SATTAR-FÉLE METAANALÍZIS (31)	MC GUIRE-FÉLE METAANALÍZIS (33)
	RELATÍV KOCKÁZAT VÁLTOZÁSA (%)	RELATÍV KOCKÁZAT VÁLTOZÁSA (%)
MACE	-14%	-10%
MACE IGAZOLT ASCVD-VEL	-15%	-11%
MACE IGAZOLT ASCVD NÉLKÜL	-6%	-6%
SZÍVELÉGTELENSÉG MIATTI KÓRHÁZI KEZELÉS	-11%	-32%
STROKE	-17%	NEM VIZSGÁLT
RENÁLIS VÉGPONT	-21%	-38%
RENÁLIS VÉGPONT JELENTŐS ALBUMINÚRIA (ACR>300 MG/MMOL) KIZÁRÁSÁVAL	-14%	NEM VIZSGÁLT

Megjegyzés: A megadott klinikai esemény csökkenése placebóval szemben értendő relatív kockázat-csökkenést jelent.

Jelmagyarázat:

 Statisztikailag szignifikáns csökkenés (esélyhányados és 95%-os konfidenciaintervallum alapján, az adatok a cikkben részletezve)

 Nem szignifikáns változás (esélyhányados és 95%-os konfidenciaintervallum alapján, az adatok a cikkben részletezve)

Rövidítések: **ACR**=albumin/kreatinin hányados; **ASCVD**=ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség; **CVOT**=kardiovaszkuláris vizsgálat; **MACE**=fő kardiovaszkuláris események

korábban igazolt kardiovaszkuláris betegség jelenléte vagy hiánya. A vizsgálatban a másodlagos végpontok közül a nem halálos stroke előfordulásának és össze-vont mikrovaszkuláris végpontként a retinopathia és vesebetegség progressziójának jelentős csökkenése igazolódott (27). A PIONEER 6-tanulmány az orális szemaglutid kardiovaszkuláris hatását vizsgálta, amelybe nagy rizikójú, igazolt szív- és érrendszeri vagy krónikus vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbetegeket vontak be. A kardiovaszkuláris biztonságosságon túl a 3 pontos MACE tekintetében szig-

nifikáns javulást nem sikerült kimutatni, ezért a másodlagos végpontként értékelt, 51%-os kockázatcsökkenés a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, valamint 49%-os csökkenés az összhála-lozás tekintetében statisztikailag nem volt értékelhető (28).

A KARDIOVASZKULÁRIS VIZSGÁLATOKKAL VÉGZETT METAANALÍZISEK EREDMÉNYEI

Jelenleg még nem áll rendelkezésünkre közvetlenül összehasonlító, randomizált kontrollált vizsgálat a GLP-1-

RA-k és az SGLT2-gátlók kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt hatásának összehasonlítására (29). Azonban a nagy betegszámú, kardiovaszkuláris kimenetelt megítélő vizsgálatok metaanalízisei azt mutatták, hogy a GLP-1-RA-k és az SGLT2-gátlók előnyei a MACE szempontjából hasonlóak igazolt ASCVD-ben szenvedő 2-es típusú cukorbetegekben. A metaanalízisek legfontosabb eredményeit az 1. táblázat foglalja össze. Zelniker és munkatársai 5 GLP-1-RA-val és 3 SGLT2-gátlóval végzett kardiovaszkuláris vizsgálat eredményeinek összevetésével azt találták, hogy a GLP-1-RA-k 13%-kal (HR: 0,87; 95% CI: 0,82–0,92), az SGLT2-gátlók 14%-kal (HR: 0,86; 95% CI: 0,80–0,93) csökkentették a MACE előfordulását 2-es típusú cukorbetegknél igazolt ASCVD-ben (30). Sattar és munkatársai a GLP-1-RA-kat vizsgáló 8 kardiovaszkuláris tanulmány metaanalízisét végezték el, és a MACE 15%-os (HR: 0,85; 95% CI: 0,78–0,92) csökkenését találták (31), míg Lee és munkatársai által a GLP-1-RA-kat vizsgáló 9 kardiovaszkuláris tanulmánnyal végzett metaanalízis a MACE 13%-os (HR: 0,87; 95% CI: 0,81–0,94) csökkenését mutatta igazolt ASCVD-ben szenvedő 2-es típusú cukorbetegekben (32). McGuire és munkatársai SGLT2-gátlóval végzett 6 kardiovaszkuláris vizsgálat eredményeit összegezte 2-es típusú cukorbeteg esetében, és a MACE 11%-os (HR: 0,89; 95% CI: 0,84–0,95) mérséklődését találták szintén igazolt ASCVD-ben (33). Mindkét gyógyszercsoport esetében ez a kedvező kezelési hatás a már meglévő ASCVD-ben szenvedő betegekre igazolódott, az elvégzett metaanalízisekben a MACE-re vonatkozóan statisztikailag szignifikáns hatás nem mutatkozott az ASCVD nélküli betegek-nél. Azonban ezeknek a metaanalíziseknek az eredményei ellentmondanak a legújabb való világbeli bizonyítékoknak, amelyek azt mutatják, hogy az SGLT2-gátlók kombinációja a GLP-1-RA-kkal előnyös lehet a MACE elsődleges megelőzésében is (34). A GLP-1-RA-k és az SGLT2-gátlók kardiovaszkuláris eredményeket vizsgáló metaanalízisei továbbá azt mutatták, hogy a GLP-1-RA-k szignifikánsan csökkentik a stroke kockázatát, míg az SGLT2-gátlóknak nem igazolódott számottevő hatásuk. Zelniker és

munkatársai által végzett metaanalízisben a GLP-1-RA-k 14%-kal (HR: 0,86; 95% CI: 0,77–0,97; $p=0,012$) csökkentették a stroke kockázatát 2-es típusú cukorbetegknél, míg az SGLT2-gátlóknál ilyen kedvező hatás nem igazolódott (HR: 0,97; 95% CI: 0,86–1,1; $p=0,64$) (30). Sattar és munkatársai szintén a GLP-1-RA-k kedvező hatását, 17%-os rizikócsökkenést (HR: 0,83; 95% CI: 0,76–0,92; $p=0,0002$) mutattak a stroke előfordulásának szempontjából (31). Ugyanakkor egy, valóélet-tanulmányokból készült metaanalízis nem talált szignifikáns különbséget a MACE kockázata (HR: 0,96; 95% CI: 0,84–1,08), a szívinfarktus kockázata (HR: 0,95; 95% CI: 0,83–1,10) és a stroke kockázata (HR: 1,01; 95% CI: 0,93–1,10) között 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek-nél, akik GLP-1-RA-kat vagy SGLT2-gátlókat kaptak (35). Érdekes módon a SCORED-tanulmányban, amely a kettős SGLT2/SGLT1 gátló sotagliflozin hatását vizsgálta krónikus vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbetegknél, jelentősen, 34%-kal csökkentette a halálos vagy nem halálos stroke összes kockázatát placebóval összehasonlítva (HR: 0,66; 95% CI: 0,48–0,91), valamint 32%-kal csökkentette a halálos vagy nem halálos szívinfarktus kockázatát is (HR: 0,68; 95% CI: 0,52–0,89) (36). A kettős SGLT2/SGLT1 gátlás ezen egyedülálló, ASCVD kockázatát csökkentő hatásának magyarázatául az szolgálhat, hogy az SGLT1 bélben történő gátlása magasabb endogén GLP-1-koncentrációt eredményezhet, és ez fokozottan kardioprotektív hatást biztosíthat a kettős SGLT2/SGLT1 gátlóknak az SGLT2-gátlókkal szemben (37).

A T2DM-betegek veseeredményeit tekintve a GLP-1-RA-k és az SGLT2-gátlók kardiovaszkuláris kimenetelét vizsgáló metaanalízisek azt mutatták, hogy mind a GLP-1-RA-k, mind az SGLT2-gátlók nagymértékben csökkentették a jelentős albuminúriának (A3 stádium, ACR >300 mg/mmol), a becsült GFR vagy a szérumkreatinin emelkedésének, a végstádiumú vesebetegségnek vagy a veseeredetű halálozásnak kombinált kimenetelét. Zelniker és munkatársainak metaanalízisében a vesekimeneteli végpont a GLP-1-RA-k esetén 18%-kal (HR:

0,82; 95% CI: 0,75–0,89; $p<0,001$), az SGLT2-gátlóknál 38%-kal csökkent (HR: 0,62; 95% CI: 0,58–0,67; $p<0,001$) (30). Sattar és munkatársainak elemzésében a GLP-1-RA-k-nál 21%-kal mérséklődött (HR: 0,79; 95% CI: 0,73–0,87; $p<0,00001$) (31), McGuire és munkatársainak vizsgálatában az SGLT2-gátlók esetén 38%-kal csökkent (HR: 0,62; 95% CI: 0,56–0,70) a vesekimeneteli végpont előfordulása 2-es típusú cukorbetegknél (33). Azonban a jelentős, A3 stádiumú albuminúria (ACR >300 mg/mmol) kizárásakor a GLP-1-RA-k hatása a veseeredményekre már nem bizonyult szignifikánsnak (a renális végpont A3 stádiumú albuminúria nélkül a Zelniker-féle metaanalízisben a GLP-1-RA-k-nál: HR: 0,92; 95% CI: 0,80–1,06; $p=0,24$ [30], a Sattar-féle metaanalízisben a GLP-1-RA-k esetén: HR: 0,86; 95% CI: 0,72–1,02; $p=0,089$ [31]).

A két gyógyszercsoport között a legjelentősebb különbség a szívelégtelenség miatti kórházi felvétel kockázatának csökkentésében volt kimutatható. A Zelniker-féle metaanalízisben a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés előfordulása SGLT2-gátlók esetén 31%-kal (HR: 0,69; 95% CI: 0,61–0,79; $p<0,001$) csökkent, míg a GLP-1-RA-k esetén jelentősen nem változott (HR: 0,93; 95% CI: 0,83–1,04; $p=0,2$) (30). A szívelégtelenség miatti kórházi felvétel kockázata McGuire és munkatársainak elemzésében az SGLT2-gátlók használata esetén 32%-kal csökkent (HR: 0,68; 95% CI: 0,61–0,76) (33). Egy 21 947 résztvevőt magában foglaló, 5 randomizált, kontrollált tanulmányt vizsgáló metaanalízisben az SGLT2-gátlók szignifikánsan csökkentették a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés kockázatát (HR: 0,72; 95% CI: 0,67–0,78; $p<0,0001$) szívelégtelenségben szenvedő cukorbeteg és nem cukorbeteg esetében egyaránt (38). Másrésről a GLP-1-RA-k szerényebb előnye kimutatható volt a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés tekintetében, amint azt egy 60 080, T2DM-ben szenvedő és nagy kardiovaszkuláris kockázattal, illetve igazolt kardiovaszkuláris betegséggel rendelkező beteget magában foglaló metaanalízis is kiemeli. Sattar és munkatársai szerint a GLP-1-RA-k 11%-kal csökkentették a szívelégtelenség miatti kórházi felvétel kockázatát a

placebóhoz képest (HR: 0,89; 95% CI: 0,82–0,98; p=0,013) (31). Ugyanezen GLP-1-RA-val végzett kardiovaszkuláris vizsgálatok egy másik metaanalízise is beszámolt a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek 10%-os csökkenéséről a GLP-1-RA-k esetében a placebóhoz képest (HR: 0,90; 95% CI: 0,83–0,98; p=0,023) (39).

A GLP-1-RA és az SGLT2-gátló kombinációs terápia hatékonyságát és biztonságosságát T2DM-betegeken több randomizált és nem randomizált klinikai tanulmányban, valóvilág-megfigyelési tanulmányokban és kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok utólagos elemzésével vizsgálták. Azonban eddig nem készült olyan, nagy betegszámú vizsgálat, amelynek a célkitűzése kifejezetten a GLP-1-RA-k és az SGLT2-gátlók kombinációjának kardiovaszkuláris és vesehatásainak megítélésére (40). Jelenleg is zajlik, és 2028-ban várható a lezárása a nagyszabású,

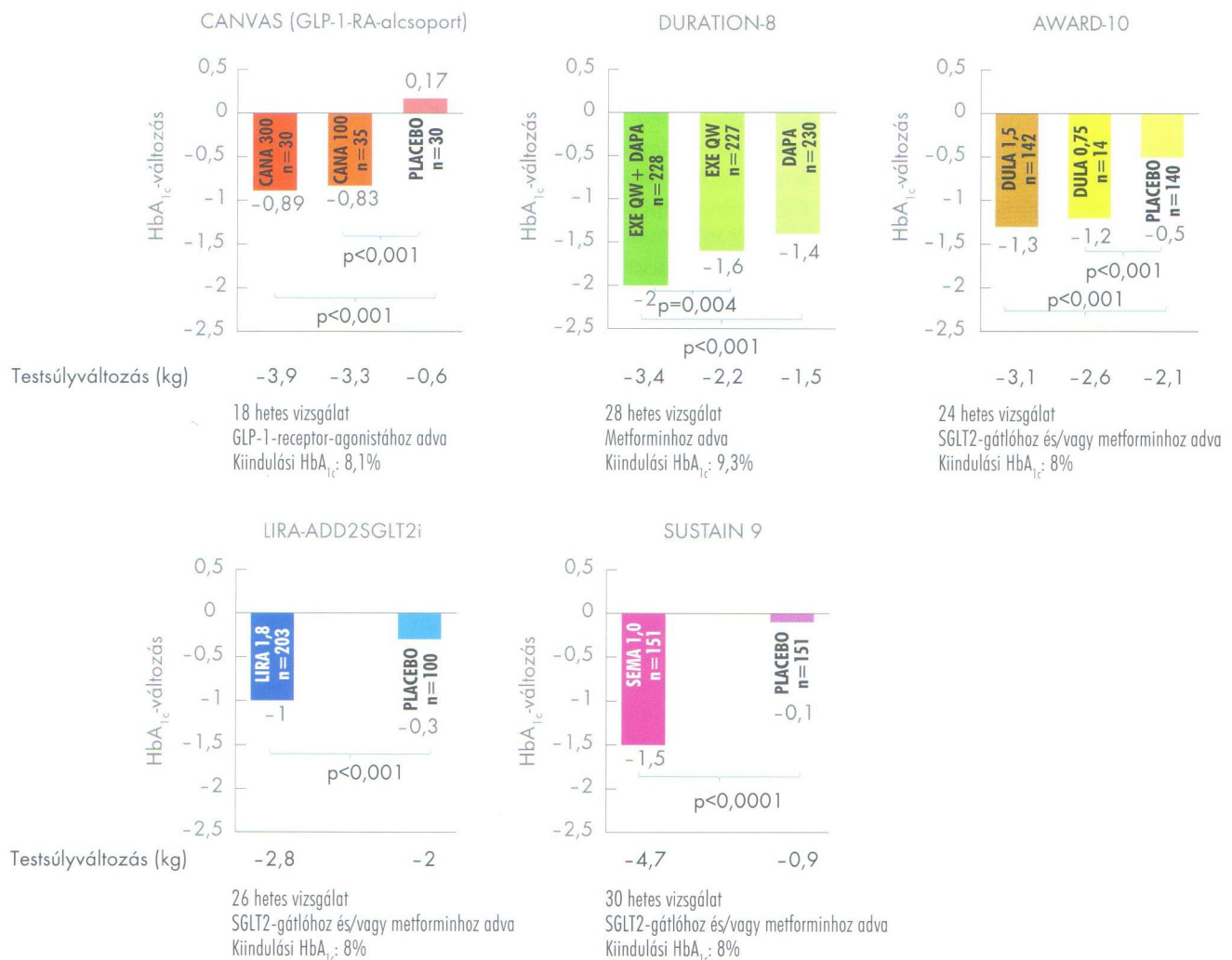
randomizált PRECIDENTD klinikai vizsgálatnak, amely értékeli a GLP-1-RA és SGLT2-gátló kombinációs terápia kardiovaszkuláris és vesehatásait a GLP-1-RA és az SGLT2-gátló monoterápiával összehasonlítva mintegy 9000 T2DM-es betegen, akiknél ismert ASCVD vagy magas kardiovaszkuláris kockázat áll fenn (41).

A GLP-1-RA ÉS AZ SGLT2-GÁTLÓ KOMBINÁCIÓ HATÁSAIT MEGÍTÉLŐ KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A CANVAS-vizsgálat alcsoportelemzése során a canagliflozint GLP-1-RA-hoz adva jelentős HbA_{1c}- és testsúlycsökkenés következett be (42). A DURATION-8-vizsgálatban a hetente egyszer adott szubkután exenatid és dapagliflozin kombinációval történő kezelés esetén nagyobb mértékű HbA_{1c}-, testsúly- és szisztolésvérnyo-

más-csökkenés volt megfigyelhető, mint az egyes készítmények önmagában történő alkalmazása esetén (43). Az AWARD-10-vizsgálatban heti egyszeri szubkután 0,75 mg és 1,5 mg dulaglutid hatását SGLT2-gátló- és metforminterápiához való hozzáadással (44), a LIRA-ADD2SGLT2i-vizsgálatban naponta adott szubkután 1,8 mg liraglutid hatását SGLT2-gátló- és metforminterápiához való hozzáadással (45), a SUSTAIN 9-vizsgálatban heti egyszeri szubkután 1 mg szemaglutid hatását SGLT2-gátló- és metformin/szulfanilurea terápiához való hozzáadással hasonlították össze (46). Ezekben a tanulmányokban az aktív kezelési csoportban a HbA_{1c} és testsúly jelentősen csökkent a placebóval kezelt csoporttal összehasonlítva. A vizsgálatok legfontosabb eredményeit az 1. ábrán foglaltuk össze. Ezen hatékonysági eredmények az orális szemaglutid esetén a PIONEER 2- és

1. ÁBRA: A GLP-1-RA ÉS AZ SGLT2-GÁTLÓ KOMBINÁCIÓ HATÁSAIT MEGÍTÉLŐ KLINIKAI VIZSGÁLATOK



a PIONEER 4-vizsgálatok alcsoport-elemzése során is igazolódtak (47, 48). A vizsgálatokkal végzett metaanalízisek azt mutatták, hogy a GLP-1-RA és SGLT2-gátló kombinációs terápia a HbA_{1c}, a testsúly és a szisztolés vérnyomás tekintetében jelentősebb csökkenést eredményezett, mint a GLP-1-RA-k vagy az SGLT2-gátlók egyedül alkalmazva. A kombinált terápia nem növelte a hypoglykaemia előfordulását sem a GLP-1-RA-hoz, sem az SGLT2-gátlóhoz viszonyítva. Ugyanakkor a vizsgálatok alacsony betegszáma miatt következtetéseket nem lehetett levonni a kardiovaszkuláris kimenetekkel (kardiovaszkuláris halálozás, szívinfarktus, stroke) kapcsolatban (49, 50).

A KARDIOVASZKULÁRIS VIZSGÁLATOK UTÓLAGOS ELEMZÉSEIBŐL NYERT ADATOK

Az EXSCEL-vizsgálat post hoc elemzése során igazoltan kardiovaszkuláris betegségben szenvedő 2-es típusú cukorbeteg esetén a propensity-matching módszer segítségével a hetente egyszer adott exenatid és SGLT2-gátlót kombináltan szedő 575 résztvevő adatait hasonlították össze 572, placebót szedő betegével, akik nem kaptak SGLT2-gátlót, és 575 csak exenatidet kapott betegével, akik nem szedtek SGLT2-gátlót (51). Az exenatid és az SGLT2-gátló kombinációjával a MACE kockázata jelentősen nem lett alacsonyabb, összehasonlítva a placebóval (korrigált HR: 0,68; 95% CI: 0,39–1,17) és egyedül exenatidterápián lévő csoporttal (korrigált HR: 0,85; 95% CI: 0,48–1,49). Azonban a kardiovaszkuláris halálozás kockázata jelentősen csökkent a placebóhoz (korrigált HR: 0,17; 95% CI: 0,04–0,77) és az exenatidterápiás csoporthoz viszonyítva (korrigált HR: 0,21; 95% CI: 0,05–0,93), a nem halálos szívinfarktus és a nem halálos stroke előfordulása hasonló volt az összehasonlított csoportok között. Az összhálalozás aránya szignifikánsan csökkent az exenatid és SGLT2-gátló kombinációs terápiás betegek esetén a placebóhoz (korrigált HR: 0,38; 95% CI: 0,16–0,90) és csak exenatidot kapott csoporthoz viszonyítva (korrigált HR: 0,41; 95% CI: 0,17–0,95), és nem növekedett meg a súlyos hypoglykaemia előfordulása sem a place-

bóhoz vagy csak exenatidterápián lévő csoporthoz viszonyítva. Az exenatid és SGLT2-gátló kombinációs terápia szignifikánsan növelte a becsült GFR-t a placebohoz és az exenatidterápiához képest (51).

A DECLARE-TIMI 58 kardiovaszkuláris vizsgálat post hoc elemzése során a dapagliflozin hatását értékelték placeboval összehasonlítva a kardiovaszkuláris és renális kimeneteli végpontokra összesen 750 betegnél, ahol T2DM és igazolt ASCVD vagy többszörös kardiovaszkuláris kockázati tényező állt fenn, és korábban GLP-1-RA-t használtak (52). Habár a dapagliflozin előnye a MACE tekintetében függetlennek bizonyult a kezdeti GLP-1-RA-használattól, a dapagliflozin és a GLP-1-RA kombinációja a placebohoz képest szignifikánsan nagyobb csökkenést eredményezett a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés előfordulását tekintve (HR: 0,20; 95% CI: 0,07–0,60) a kezdeti GLP-1-RA nélkül kezelt betegekhez képest (HR: 0,77; 95% CI: 0,64–0,92; $p=0,014$, a kölcsönhatásra számítva). A renális kimeneteket illetően ($\geq 40\%$ -os csökkenés az eGFR-ben, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása vagy veseeredetű halálozás) a dapagliflozin előnye igazolódtott a placebohoz képest mind a kezdeti GLP-1-RA-terápia alkalmazásától függetlenül (52).

Egy másik post hoc elemzés az AMPLITUDE-O kardiovaszkuláris vizsgálat kapcsán azt találta, hogy a GLP-1-RA-k előnyös hatásai függetlenek lehetnek az egyidejű SGLT2-terápia által kifejtett hatásoktól (53). Az AMPLITUDE-O-vizsgálatban az efpeglenatid (exendinalapú GLP-1-RA) hatékonyságát és biztonságosságát értékelték placebóval összehasonlítva olyan 2-es típusú cukorbetegben, akik magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeztek, közülük 618 használt SGLT2-gátlót a vizsgálat során. Az efpeglenatid hatása a MACE, a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés és a renális kimenet előfordulása szempontjából nem különbözött statisztikailag a kezdeti SGLT2i-használat alapján összehasonlítva. Továbbá az SGLT2-gátló kezdeti használata nem módosította az efpeglenatid hatásait a vérnyomásra, a pulzusszámra, a testsúlyra, az LDL-koleszterinre, a becsült GFR-re és a vizelet albumin-kreatinin hányado-

sára a vizsgálat során. Ugyanakkor a MACE események előfordulása alacsonyabb volt az efpeglenatidot és az SGLT2-gátlót kombináltan szedő betegeknek azokhoz képest, akik csak az egyik készítményt alkalmazták (53).

MEGFIGYELÉSES (VALÓ ÉLETBELI) TANULMÁNYOK

Egyre több valóélet-vizsgálat is alátámasztja a GLP-1-RA-k és SGLT2-gátlók kombinált alkalmazásának előnyeit a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásának csökkentésére 2-es típusú cukorbetegségben. Az Egyesült Államokban egészségbiztosítási adatbázisokat használva azonosítottak GLP-1-RA-t alkalmazó T2DM-betegeket, akiknél a szénhidrát-anyagcsere optimalizálása céljából SGLT2-gátlót vagy szulfanilureát adtak hozzá a terápiához (54). Több mint 95 változó alapján a betegeket propensity-matching módszerrel hasonlították össze, és az elsődleges kimeneteli eredményeket (koszorúér-betegség, nem halálos stroke és összhálalozás) és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelést vizsgálták. A GLP-1-RA-hoz hozzáadott SGLT2-gátló-terápia esetén a szulfanilureával történő kombinációval összehasonlítva szignifikánsan alacsonyabb volt a kardiovaszkuláris végpont (HR: 0,76; 95% CI: 0,59–0,98) és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció előfordulása (HR: 0,64; 95% CI: 0,50–0,82). A kedvező kardiovaszkuláris végpont hátterében a szívizominfarktus és az összhálalozás alacsonyabb incidenciája állt, a nem halálos stroke előfordulása nem csökkent (54).

A közelmúltban áttekintették az egyesült államokbeli veteránok egészségügyi adatbázisát, és 121 174 olyan, 2-es típusú cukorbetegséggel és iszkémiás szívbetegséggel, cerebrovaszkuláris betegséggel vagy perifériás érbetegséggel diagnosztizált beteget azonosítottak, akiknél SGLT2-gátlókat, GLP-1-RA-kat vagy ezek kombinációját írták fel (55). A kombinált SGLT2-gátló és GLP-1-RA terápia egy év után jelentősen alacsonyabb kockázattal társult a teljes halálozás, a nem halálos szívinfarktus és a nem halálos stroke tekintetében, mint az SGLT2-gátló vagy a GLP-1-RA-monoterápia (55).

A dán nemzeti regiszteren végzett megfigyeléses kohorsz tanulmány a leggyakrabban alkalmazott kettős és

három kombinációs kezelés biztonságosságát vizsgálta a 2-es típusú cukorbetegségben, összesen 66 807 betegnél vizsgálták metforminnal és második vagy harmadik vonalbeli terápiával való kombináció hatásait (56). A metformin és a szulfanilurea kombinációjához viszonyítva a legkisebb kockázatot a vizsgált három végpont, a MACE, a súlyos hypoglykaemia és az összhalálozás tekintetében azoknál a cukorbetegknél találták, akiket metforminnal, SGLT2-gátlóval és GLP-1-RA-val kombinálva kezeltek (HR: 0,53 [95% CI: 0,35–0,80] a MACE esetén, HR: 0,18 [95% CI: 0,11–0,28] az összes okból származó halálozás esetén), és súlyos hypoglykaemia sem fordult elő (56).

Az Egyesült Királyságban végzett megfigyeléses tanulmányban 440 089 T2DM-cukorbeteg vett részt, akiknél korábban nem volt ismert ASCVD, így a kombinált SGLT2-gátló és GLP-1-RA terápia hatásait a primer prevenció szempontjából vizsgálták (57). Összevont végpontnak a szívinfarktus/akut koronáriszindróma, stroke/átmeneti agyi iszkémia és/vagy kardiovaszkuláris halálozás által meghatározott MACE-t tekintették, és összehasonlítva más kombinációs kezelési sémákkal 30%-os kockázatcsökkenést találtak (HR: 0,70; 95% CI: 0,50–0,98). A kombinált SGLT2-gátló és GLP-1-RA terápia 57%-kal alacsonyabb előfordulást jelentett a szívélgtelenség miatti kórházi kezelések tekintetében, összehasonlítva más kombinációs kezelési sémákkal (OR: 0,43; 95% CI: 0,28–0,64). Ezek az összefüggések függetlenek voltak olyan egyéb tényezőktől,

mint az etnikum, a mikrovaszkuláris szövödmények, egyéb társbetegségek, a HbA_{1c}, a testtömegindex és a más kardiovaszkuláris gyógyszerek alkalmazása (57).

A megfigyeléses vizsgálatok a belső korlátaik és a reziduális zavaró tényezők ellenére alátámasztják a klinikai vizsgálatok eredményeit, összhangban az SGLT2-gátlók és GLP-1-RA-k kombinálásával a szív- és érrendszeri események mérséklése érdekében T2DM-betegek ellátása során.

ÖSSZEFOGLALÁS

A legújabb nemzetközi ajánlások javasolják az SGLT2-gátlók vagy a GLP-1-RA-k alkalmazását másodvonalbeli terápiaként a metformin után (vagy elsővonalbeli terápiaként is megfontolandóak lehetnek a metformin kontraindikációja illetve intolerancia esetén) felnőtt 2-es típusú cukorbeteg esetén (58, 59), míg a KDIGO irányelvei a 2-es típusú cukorbetegségben és krónikus vesebetegségben szenvedőknek metformin és SGLT2-gátló kombinációját javasolják kezdő terápiaként (60). Az SGLT2-gátlók és a GLP-1-RA-k alkalmazása előnyös lehet kialakult szív- és érrendszeri betegség vagy magas kockázatú 2-es típusú cukorbeteg esetén, szívélgtelenségben, albuminúriával vagy magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező krónikus vesebetegek esetén a hypoglykaemia előfordulásának csökkentésére, valamint a megfelelő glikémiás kontroll és a testsúly optimalizálásának elérésére. Az irányelvek hangsúlyozzák, hogy az SGLT2-gátlók

és a GLP-1-RA-k alkalmazásának célja a MACE, a szívélgtelenség miatti kórházi kezelés vagy a krónikus vesebetegség progressziójának csökkentése, függetlenül a kiindulási HbA_{1c}-től vagy a terápiás vércukorcélértékek elérésétől (58–60).

A kardiovaszkuláris vizsgálatok metaanalízisei alapján a GLP-1-RA-k és az SGLT2-gátlók hasonló mértékben csökkentik a MACE kockázatát, különösen igazolt ASCVD-ben szenvedő 2-es típusú cukorbeteg esetén. Ezen túlmenően az SGLT2-gátlóknak erőteljesebb hatásuk van a szívélgtelenség miatti kórházi kezelés megelőzésében és a krónikus vesebetegségek progressziójának csökkentésében, míg a GLP-1-RA-k nagyobb mértékben csökkenthetik a stroke előfordulásának kockázatát. A GLP-1-RA és SGLT2-gátló kombináció így jelentős klinikai előnnyel járhat a 2-es típusú cukorbeteg kezelés során a rendelkezésünkre álló kardiovaszkuláris vizsgálatok eredményei alapján. Ezen vizsgálatoknak a post hoc elemzése is alátámasztják ezt a koncepciót, a GLP-1-RA-k és SGLT2-gátlók kombinációja jól tolerálható, kiegészítő előnyöket nyújthat a GLP-1-RA-k vagy SGLT2-gátlók önmagukban történő alkalmazásához képest a kardiovaszkuláris halálozás és vesevédelem tekintetében, anélkül, hogy növelnék a hypoglykaemia kockázatát.

Rövidítések

ACR=albumin/kreatinin hányados; **ASCVD**=ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség; **CI**=konfidenciaintervallum; **CVOT**=kardiovaszkuláris vizsgálat; **GLP-1-RA**=GLP-1-receptor-agonista; **HR**=esélyhányados; **MACE**=fő kardiovaszkuláris események; **SGLT2**=nátrium-glükóz-kotranszporter-2; **T2DM**=2-es típusú cukorbetegség

IRODALOM

- Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 46–52.
- Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshees AL. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2021; 131: e142243.
- Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 17.
- De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes manage-

- ment in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45: 3075–3090.
- Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation* 2022; 146: 1383–1405.
- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 203–216.
- Anderson JE. Combining glucagon-like peptide 1 receptor

- agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors to target multiple organ defects in type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2020; 33: 165–174.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
- Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704.



IRODALOM

A teljes irodalom elérhető a QR-kód beolvasásával és a metabolizmusonline.hu oldalon.