

ÚJ IRÁNYELVEK

Cardiorenalis-metabolikus szemlélet az orvoslásban – gondolatok, tudnivalók az új ajánlások nyomán az SGLT-2-gátlókkal és GLP-1-receptor-agonistákkal kapcsolatban

WAGNER László

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Transzplantációs Belgyógyászati Részleg

ÖSSZEFOGLALÁS – A 2-es típusú cukorbetegség gyakori szövődményei a krónikus veseelégtelenség és a krónikus szívelégtelenség. A krónikus veseelégtelenség és a krónikus szívelégtelenség azonban egymás kialakulását és romlását is segíthetik, illetve korábban és súlyosabban jelentkezhetnek cukorbetegség esetén. Továbbá, a krónikus vese-, illetve szívelégtelenség esetén a 2-es típusú cukorbetegség is gyakrabban fordulhat elő. Mindezekhez gyakran társul atheroscleroticus cardiovascularis betegség, illetve hypertonia. A 2-es típusú cukorbetegség kezelésében bevezetett SGLT-2-gátlók és GLP-1-receptor-agonisták kardiológiai kimenetelre vonatkozó biztonságossági vizsgálatai kapcsán kiderült a kardioprotektív hatások mellett vesevédő hatásuk is. Az SGLT-2-gátlók kifejezett kardio- és nefroprotektív előnyt mutattak – 2-es típusú diabetes fennállása nélkül is, míg a GLP-1-receptor-agonisták 2-es típusú cukorbetegség jelenléte esetén bizonyultak jótékonyak. A nevezett betegségek konkordáns előfordulása és az említett szerek pleiotrop hatásai alapján felmerül az átfedés a háttérben álló patomechanizmusok és a lehetséges terápiák között. E betegségek népegészségügyi szinten jelentenek problémát, emiatt felismerésük és kezelésük cardiorenalis-metabolikus szemléletet igényel, interdiszciplináris összefogással. Ennek megvalósulása közös munkafolyamat-modell létrehozását sürgeti, amely a közvetlen betegellátástól kezdve a szakmai társaságok közös irányelveinek megjelentetéséig integratív hozzáállást tesz szükségessé.

Kulcsszavak: 2-es típusú cukorbetegség, krónikus veseelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, nefroprotekció, kardioprotekció, cardiorenalis-metabolikus szemlélet, SGLT-2-gátló, GLP-1-receptor-agonista

Cardio-renal-metabolic approach in medicine – thoughts, considerable information based on the new recommendations regarding SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists

Wagner L.

Summary – Common complications of type 2 diabetes are chronic kidney failure and chronic heart failure. However, chronic renal failure and chronic heart failure can contribute to the development and deterioration of each other, and can be present earlier and more severely in the case of diabetes. Furthermore, type 2 diabetes might also occur more frequently in case of chronic kidney- and heart failure. All of these are often accompanied by atherosclerotic cardiovascular disease and hypertension. In addition to the cardioprotective effects revealed in the cardiovascular outcome safety studies of SGLT2 inhibitors and GLP1-receptor agonists introduced in the treatment of type 2 diabetes, their renoprotective effect was also confirmed. SGLT2 inhibitors showed a pronounced cardio- and nephroprotective advantage – even in the absence of type 2 diabetes, while GLP1-receptor agonists were mainly beneficial in the presence of type 2 diabetes. Based on the concordant occurrence of the mentioned diseases and the pleiotropic effects of the enumerated drugs, there might be an overlap between the underlying pathomechanisms and possible therapies. These diseases are a problem at the public health level, so their recognition and treatment require a cardio-renal-metabolic approach, with interdisciplinary cooperation. The realization of this calls for the creation of a common work process model, which requires an integrative approach, reaching from direct patient care to the publication of common guidelines of professional societies.

Keywords: type 2 diabetes, chronic kidney failure, chronic heart failure, nephroprotection, cardioprotection, cardio-renal-metabolic approach, SGLT2 inhibitor, GLP1 receptor agonist

Levelezési cím:

Dr. Wagner László PhD,
Semmelweis Egyetem,
Sebészeti, Transzplantációs
és Gasztroenterológiai Klinika,
Transzplantációs Belgyógyászati Részleg
1082 Budapest, Üllői u. 78.
E-mail: laszlo.drwagner@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.037>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(6):267-76.

Különálló betegségek vagy összefüggő folyamatok?

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) diagnosztizálásának időpontja átlag öt évet késik a betegség kezdetéhez képest. Ekkor a betegek legalább felében már gyakran többszörös érrendszeri szövődmények állhatnak fenn. A macrovascularis szövődmények (más néven atheroscleroticus cardiovascularis betegségek – ASCVD) predilekciós helyei többek között a coronariabetegség, a cerebrovascularis betegség és az alsó végtagi obstruktív perifériás artériás betegség. A microvascularis komplikációk nephropathia, retinopathia és neuropathia formájában jelennek meg leggyakrabban. A beteg életkilátásait elsősorban a cardiovascularis komplikációk határozzák meg, amelyek fő összetevői a coronariabetegség és a szívelégtelenség (körülbelül 15-20%), de az akár 40%-ban előforduló diabeteses vesebetegség is jelentősen hozzájárul mind a morbiditás, mind a mortalitás fokozódásához (1–3). A T2DM akár 2-4-szeresére emeli az atheroscleroticus cardiovascularis szövődmények esélyét, hozzájárul a szívelégtelenség előfordulásához és növeli az összmortalitás rizikóját, ezen belül a cardiovascularis halálét akár 1,5-2,3-szeresére (4, 5), és a halálozás kockázata nagyobb nőkben, mint férfiakban (6).

A krónikus vesebetegség (chronic kidney disease – CKD) leggyakoribb oka a diabetes (előfordulási gyakorisága miatt elsősorban T2DM) és a hypertonia, de egyéb okok is vezethetnek CKD-hoz (öröklődő vesebetegségek, glomerulonephritisek, tubulointerstitialis nephritisek, szisztémás betegségek vese-manifestációja stb.). A kiváltó betegségek és rizikófaktorok metabolikus, hemodinamikai, inflammatoricus, fibrotikus és oxidatív stresszel járó útvonalakon keresztül károsítják a vesét, progresszív módon. A CKD, a kiváltó faktor(ok) típusától függetlenül, végül közös folyamatok eredményeként glomerulosclerosis, interstitialis fibrosis, tubularis atrophia és arteriolahyalinosis szövettani képében jelentkezik (3, 7). A diabeteses nephropathia (DNP) oka komplex: metabolikus faktorok termelődése (glükózmetabolizmus melléktermékei, előrehaladott glikációs végtermékek), hemodinamikai faktorok befolyásoló hatása (szisztémás hypertensio és intraglomerularis hypertensio), növekedési faktorok produkciója (vascularis endothelialis növekedési faktor, angiopoietinek), illetve proinflammatoricus és profibrotikus faktorok termelődése (amelyek makrofágaktivációt, komplementaktivációt okoznak, aktiválják az öröklött immunitást, visszatérő akut vesekárosodást okoznak) mind nefropatogének (7). A T2DM-ben kialakuló vesebetegséget (diabeteses vesebetegség – DKD) nemcsak DNP okozhatja, hanem ischaemiás nephropathia, krónikus pyelonephritis és vesepapilla-nekrózis is hozzájárulhat kialakulásához. Mivel a diabetes szisztémás betegség, így az említett faktorok zöme nemcsak a vesét, hanem más szerveket is hasonló mechanizmusokkal károsítja.

A CKD önmagában is cardiovascularis rizikófaktor. A vesefunkció romlásával és az albuminuria/proteinuria fokozódásával folyamatosan nő a szív- és érrendszeri rizikó: CKD-G3a-ban 4,3-szeres, CKD-G3b-ben 5,2-szeres, CKD-G4-ben 14-szeres és CKD-G5-ben akár 15-20-szor nagyobb lehet a cardiovascularis mortalitás az átlagpopuláció kockázatához képest (8). Magyar adatok alapján a CKD-betegek 70,2%-a magas vérnyomásban is szenved, 41,5%-a diabeteses, 20,5%-a szívelégtelen, 9,4%-a szívinfarktuson esett át,

illetve 10,5%-a stroke-on (9). A krónikus veseelégtelenség rontja a szénhidrátháztartást is: a veseelégtelenség fokozódásával romlik az inzulinrezisztencia, de csökken az inzulin renalis kiválasztása és a renalis glükoneogenezis is, így ezek következményeként néha nem derül ki a korai T2DM vagy annak előállapota végstádiumú veseelégtelenségben, illetve elhagyható lesz az addig alkalmazott orális antidiabetikus kezelés. A vesetranszplantációt követően is romolhat a szénhidrátháztartás: a poszttranszplantációs diabetes esélyét elsősorban a kalcineurininhibitorok okozta inzulinszekréciós zavar növeli, de a szteroidkezelés miatti inzulinrezisztencia-fokozódás is hozzájárul kialakulásához (10).

A krónikus szívelégtelenség (heart failure – HF) progresszív, multifaktoriális, szisztémás betegség, amelyben – szívkárosodást követően – strukturális, neurohumorális, sejtes és molekuláris mechanizmusok aktiválódnak, a szívizomzat szerkezete és működése átalakul, mindezek komplex, összehangolt folyamatok formájában túlzott volumnútérheléshez, fokozott szimpatikus aktivitáshoz, keringésredistribúcióhoz vezetnek (11).

Leggyakoribb okai az ischaemiás szívbetegség, a myocardialis infarctus, a magas vérnyomás és a szívbillentyű-betegségek. A betegek mintegy 75%-a magas vérnyomásban szenved, ez a tényező önmagában megduplázza a HF esélyét. További rizikófaktorai a diabetes és annak előállapottai, az elhízás, illetve egyéb, nem ischaemiás eredetű okok. Klasszifikációja a bal kamrai ejekciós frakció (EF) mértéke alapján történik: van megtartott (HFpEF: EF $\geq$ 50%), kissé csökkent (HFmrEF: EF=41–49%) és csökkent (HFrEF: EF $\leq$ 40%) ejekciós frakcióval járó formája (12). ASCVD minden szívelégtelenség-formával társulhat, viszont a megelőző myocardialis infarctus gyakran oka a csökkent ejekciós frakcióval járó formának. T2DM-ben a szívelégtelenség minden formája előfordulhat. T2DM-beteg szívelégtelensége esetén a hospitalizáció szükségessége kétszerese a nem diabeteses betegekéhez képest (2). A szívelégtelen betegek megközelítőleg 40-50%-a diabeteses, mortalitásuk fokozott (7), és körülbelül 49%-uknál a CKD-G3–5 stádiumú veseelégtelenség mutatható ki, míg a cardiorenalis betegség 19,3-szeres és az összmortalitás 13,1-szeres valószínűséggel fordul elő (13).

A HF-összprevalencia több mint felét a HFpEF képviseli, és aránya növekedést mutat (évi 1%-kal), viszont felismerése nehezebb a HFrEF-hez képest. A primer HFpEF rendkívül heterogén betegségcsoport, amely számos cardiovascularis (különösen a hypertonia, coronariabetegség stb.), illetve nem cardiovascularis (metabolikus, pulmonalis, renalis és geriátriai) komorbiditás következménye lehet, amelyek 5-80%-ban fordulnak elő az össz-HFpEF-populációban. A szekunder HFpEF-be a HFpEF-mimikri betegségek tartoznak, például cardiomyopathiák, szívbillentyű-betegség. A HFpEF korai szakában inkább csak terhelésre provokálható a pulmonalis nyomásnövekedés, míg nyugalomban nem. Dekompenzáció és pangás jelei általánosságban a késői szakban lévő HFpEF-re jellemzők (14).

A szív- és érrendszer, valamint a vesék megbetegedései egymásra is hatással vannak. A cardiorenalis szindrómák öt fajtáját különböztetjük meg:

1. akut cardiorenalis: akut szívelégtelenség miatti veseelégtelenség;
2. krónikus cardiorenalis: krónikus szívelégtelenség miatti veseelégtelenség;
3. akut renocardialis: akut veseelégtelenség miatti szívelégtelenség;

4. krónikus renocardialis: krónikus veseelégtelenség miatti szívelégtelenség;
5. szekunder cardiorenalis: mindkét szervet egyszerre érintő szervelégtelenség – akut vagy krónikus szisztémás betegségek, amelyek a szív és a vese szimultán megbetegedéséhez és/vagy diszfunkciójához vezetnek (15).

Ezek közül különösen a 2. és 4. fajta okoz népegészségügyi szinten problémát. Ha ezek mellett T2DM is fennáll, akkor a szindrómák korábban és súlyosabban jelentkezhetnek (7).

A szív- és érrendszer, valamint a vese szoros kapcsolatán túl mindkét betegség összefüggésben van az anaemiával is: cardiorenalis anaemia szindróma formájában. A pangásos szívelégtelenség, a krónikus veseelégtelenség és az anaemia ördögi kört alkotva lehet társbetegségének oka és következménye is, illetve fokozhatják egymás progresszióját is (16). Az anaemia diabeteses vesebetegekben korábban és súlyosabb formában jelentkezhet, mint más eredetű vesebetegségben.

A T2DM, a veseelégtelenség, a szívelégtelenség vagy az atheroscleroticus szív koszorúér-betegség kialakulása, megjelenése sokszor nem szétválasztható egymástól: „rokon betegségeknek” tűnnek, sőt számos társbetegség együttes jelenléte összefüggő folyamatok lehetőségére hívja fel a figyelmet, emiatt konkordáns betegségeknek is hívják ezeket. Elsőként a magas vérnyomást kell megemlíteni – amely Magyarországon a felnőtt lakosság 30-45%-át érintheti (3) –, de idetartoznak a diabetes előállapotai, a zsírsanyagcsere-zavar, az elhízás, a cerebrovascularis betegségek, a perifériás atherosclerosis, a nem alkoholos májsteatosis, a renalis anaemia és folytathatnánk a felsorolást. Ezek a betegségek progresszív természetűek, sokszor „csomagban vannak jelen”, és ha az egyik vagy a másik betegség dominál is vagy korábban kerül diagnosztizálásra, az egyes betegségek megjelenésére nagy eséllyel lehet számítani a másik jelenlétében. Itt kell megemlíteni a metabolikus szindróma elnevezést is, amelyet már klinikai diagnózisként nem javasolt használni, de edukációs koncepcióként használható a gyakorlatban, hiszen utal több társbetegség gyakori együttes előfordulására (1). Fentiek szemléletváltásra sarkallnak a cardiorenalis-metabolikus betegségek megelőzése és kezelése szempontjából.

Népegészségügyi problémák

A T2DM előfordulása: A diabetes prevalenciája világszerte 2021-ben 10,5% volt, ezek zöme T2DM. Magyar felmérések alapján az ismert T2DM körülbelül 7% lehet, de ugyanennyi betegnél nem diagnosztizált (tehát összesen mintegy 14%). A diabetes előállapotaiban szenvedők aránya amerikai adatok alapján 28% körüli lehet (1, 3).

A veseelégtelenség előfordulása: Az ismert és nem diagnosztizált T2DM-ben a CKD körülbelül 40%-ban fordul elő – ez a populáció megközelítőleg 5,7%-át érintheti, míg a praediabetesen belüli CKD-s betegek aránya 16,6% körüli lehet, ami a népesség 4,2%-át jelenti – a kettő együtt 10,2%. A hypertonia miatt veseelégtelenné vált (de nem diabeteses) betegek aránya 5% lehet. A T2DM-en és hypertonián kívül a CKD-nak egyéb – kevésbé gyakori – okai is vannak, mindezek alapján a magyar populáció legalább 15%-a szenved CKD-ban, azonban jelentős részük nem vagy későn diagnosztizált (3). A CKD-betegek megoszlása a CKD-G3a stádiumban 70%, CKD-G3b-ben 22%, CKD-G4-ben 6%, illetve CKD-G5ben 2% lehet felmérések alapján. A szomorú való-

ságot mutatja, hogy a laboratóriumi érték alapján látott esetek csak 28,6%-át diagnosztizálták és kódolták veseelégtelenné (9).

A szívelégtelenség előfordulási gyakorisága 1-2% körüli lehet. E betegek majdnem fele ischaemiás szívbetegségben szenved, illetve több mint harmada diabeteses. Az ejekciós frakció körülbelül 39/75%-uknál csökkent, 19/14%-uknál enyhén csökkent és 42/11%-uknál megtartott – nemzetközi/magyar adatok alapján (13, 17).

A fent jelzett rokon betegségek – még ha átfedés is van közöttük, és ha nem is vesszük számba az egyéb társbetegségeket – a magyar lakosságban milliókat érinthetnek. Emiatt sem népegészségügyi, sem népgazdasági szempontból nem lehet figyelmen kívül hagyni a cardiorenalis-metabolikus betegségeket.

Szűrés

Az említett szerek magas színvonalú kardio- és nefroprotektív bizonyítékai ellenére az ellátás nem éri el a legmagasabb kockázatú betegeket. A szerző véleménye alapján az egészségügy minden szintje felelős a cardiorenalis-metabolikus megbetegedések szempontjából rizikópopulációkba tartozó betegek kiszűréséért és a társszakmákhoz történő delegálásáért – a társadalombiztosítás által finanszírozott alap- és emelt szintű ellátásban részt vevő és a magánegészségügyi ellátásban dolgozó kollégák egyaránt. Ez további terhet ró azonban az amúgy is túlterhelt közfinanszírozott egészségügyre, így a vizsgálatokra való eljutás lehetősége időben kitolódhat. A magánegészségügyi ellátásban a páciens számára ez extra költségeket jelenthet. A célzott vizsgálatok (úgynevezett „silo care”) helyett komplex szemlélettel végzett ambuláns vizsgálatok ideje is megnyúlik (18).

A szűrés szintjei lehetnek:

1. Eltérések a laborértékekben: szénhidrát-anyagcsere, vese-funkció/albuminuria, zsírsanyagcsere stb. eltérései.
2. Diagnosztizált betegségek és kódolásuk szintjén: T2DM, veseelégtelenség, szívelégtelenség, ischaemiás szívbetegség, továbbá hypertonia, cerebrovascularis és alsó végtagi obstruktív artériás érbetegség, elhízás, zsírmáj stb.
3. Ellátó specialitás szintjén: háziorvos, szakorvos (belgyógyász, diabetológus, nefrológus, kardiológus, endokrinológus, hipertoniológus, lipidológus, angiológus stb.).

Ideális esetben: „Mindegy, ki találja meg a beteget, csak indítsa el, hogy megkaphassa a megfelelő kezelést!”

A szűrés kapcsán törekedni kell az alapbetegség(ek), az okok és szövődmények, illetve a társbetegségek keresésére is, amely komplex, holisztikus szemléletet igényel.

Megelőzés és kezelés

A fent említett szemléletváltás a cardiorenalis-metabolikus betegségekben preventív és terápiás stratégia felállítását teszi szükségessé. Ebből a szemléletből nem kihagyható az egészséges életmód hangsúlyozása, amely nemcsak a megelőzésben játszhat szerepet (ennek taglalása meghaladja a közlemény kereteit). A rokon betegségek háttérben álló összefüggő, illetve közös folyamatok lehetővé teszik, hogy hasonló/ugyanolyan gyógyszerek, illetve gyógyszer-kombinációk szerepelhessenek az egyes betegségek megelőzésében, illetve kezelésében. A gyógyszerek közül röviden említést igényelnek a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS) gátló szerek, hiszen ezek

a szerek a cardiorenalis protektív kezelés alapkövei, majd részletesebben az új típusú orális antidiabetikumokkal foglalkozik a kézirat, de a T2DM, CKD és HF kezelésében használatos egyéb szerek taglalása meghaladja a rendelkezésre álló kereteket.

A RAAS-inhibitorok közül az ACE-gátlók és az ARB-k használatának létjogosultsága T2DM-ben, CKD-ban és HF-ben régóta megalapozott (1, 3, 12). A RAAS-gátlók közül újabban a szelektív nem szteroid mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA) finerenon (amely Magyarországon jelenleg még nincs forgalomban) is nefroprotektívnek bizonyult T2DM-ben: gyulladást és fibrosist csökkentő, vérnyomáscsökkentő, endotheldiszfunkciót javító, szöveti remodellinget gátló és proteinuriát csökkentő hatása miatt javítja a kompozit vesekimeneteli végpontokat: csökkenti a veseelégtelenség esélyét, a kiindulástól számított kitarató, legalább 40%-os eGFR-csökkenés esélyét és a veseeredetű halál lehetőségét. A finerenon kardioprotektív hatással is bír: gyulladást és fibrosist csökkentő, vérnyomáscsökkentő, endotheldiszfunkciót javító, szöveti remodellinget gátló hatása miatt csökkenti a kompozit cardiovascularis kimeneteli végpontokat: a cardiovascularis eredetű halál, a nem fatális myocardialis infarctus, a nem fatális stroke, illetve a szívelégtelenség miatti hospitalizáció esélyét (7). HF-ben az ACEi, ARB, MRA mellett az angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor (ARNi) készítmény szakubitril/valzartán is használatos, és szintén csökkenti a halálózást, a HF miatti hospitalizációt és a vérnyomást (12).

A T2DM kezelésében alkalmazott korábbi fejlesztésű antidiabetikumok forgalomba hozatalának fő követelménye a szer metabolikus hatékonysága volt, míg nem néhány orális antidiabetikumnál fokozott cardiovascularis rizikót észleltek (19). Emiatt az új gyógyszerek bevezetésének ma már feltétele, hogy a cardiovascularis kimeneteli vizsgálatok (cardiovascular outcome trial – CVOT) is történjenek a biztonságosság bizonyítására. Az SGLT-2-gátlókkal, GLP-1-agonistákkal és DPP-4-gátlókkal végzett vizsgálatokban kardiális végpontokat is figyelembe vettek már, illetve az SGLT-2-gátlókkal (SGLT2i) és GLP-1-receptor-agonistákkal (GLP-1-RA) végzetekben különleges vesevégpont-előnyökre is fény derült.

SGLT-2-gátló szerek

Az SGLT-2-gátlók a vércukorszint-csökkentő hatáson és metabolikus hatásaikon túl számos pleiotrop hatással is rendelkeznek: reno- és kardioprotektívek – késleltetik a vesefunkció romlását és megelőzhetik a cardiovascularis eseményeket, így csökkentik a CKD-ben és HF-ben szenvedő betegek mortalitását is – T2DM fennállásától függetlenül is. Vesevédő hatásuk komplex mechanizmusokon keresztül valósul meg: többek között a glükóz- és sóürítés fokozásával, a tubuloglomerularis visszacsatolás rendezésével, az afferens arteriola tónusának javításán keresztül csökkentik a glomerularis hiperfiltrációt, a barotraumat és a proteinuriát, javítják az intraglomerularis és szisztémás vérnyomást, csökkentik az oxidatív stresszt, az inflammatiót és a fibrosist, növelik a vér hemoglobin/hematokrit értékét, a vese energia-háztartását. Ezek eredményeként csökken a végstádiumú veseelégtelenségbe való progresszió esélye, a dialízis/transzplantáció szükségessége, javul a veseeredetű halálózás mértéke és javul az akut vesekárosodás mértéke. Kardioprotektív hatásuk szintén összetett: hatásukra csökken a vérnyomás, az artériás érfalmerevség, a keringő plazmavolumen, a preload és az afterload, javul a vérképzés, nő az érzé-

kenység a diuretikumokkal és a natriureticus peptidekkel szemben, csökken az oxidatív stressz, az inflammatio és a fibrosis. Az SGLT-2-gátló szerek anti-atheroscleroticus hatást is kifejthetnek: stabilizálják az erek falán képződött plakkok fibrosus sapkáját, csökkentik a plakk gyulladással terhét, illetve csökkentik a plakkruptura kialakulásának kockázatát, ezáltal a MACE-eseményeket is. A metabolikus és vascularis hatásokon keresztül javul a szív energia-háztartása is. Mindezek miatt javul a cardiovascularis halálózás, csökken a myocardialis infarctus esélye és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szükségessége, de nem javul a stroke esélye (7, 20–22).

GLP-1-RA szerek

A GLP-1-RA szerek a vércukorszint-csökkentésen túl szintén számos pleiotrop hatással is rendelkeznek. Kardi- és renoprotektív tulajdonságuk a testsúly csökkentésén, a zsírsanyagcsere javításán, a vérnyomáscsökkentésen, az endotheldiszfunkció javításán keresztül, az oxidatív stressz, az inflammatio és a fibrosis gátlásán keresztül valósul meg. Vesevédelemre utal az új keletű macroalbuminuria, az eGFR-csökkenés, a végstádiumú veseelégtelenség és a veseeredetű halálózás kompozit előfordulásának javulása. Hatásukra csökken a cardiovascularis halálózás, a myocardialis infarctus és a szívelégtelenség esélye, illetve a stroke előfordulása is, amelyek a cardiovascularis kimenetel javulását tükrözik. A GLP-1-RA szerek újabban más inkretinekkal kombinált készítmények formájában is megjelentek (például tirzepatid – testsúlycsökkenés), ezek előnyei egyelőre a diabetológiai céllal történt alkalmazás területén mutatkoznak (1, 7, 21).

Az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA szerek helye az ajánlásokban

Ajánlások T2DM-ben

Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes – 2022 és American Diabetes Association: Standards of care in diabetes – 2023

Az ajánlások (1, 23) a T2DM farmakológiai kezelésének vonatkozásában megegyeznek.

- Felnőtt T2DM-ben, ahol vagy igazolt betegségként, vagy nagy rizikó áll fenn ASCVD, HF és/vagy CKD tekintetében, ott olyan szereket kell alkalmazni, amelyek a cardiorenalis rizikót csökkentik (evidencia: A).
- T2DM-ben, ahol ASCVD vagy ennek többszörös rizikófaktor, illetve DKD áll fenn, ott SGLT-2-gátló javasolt a MACE és a HF miatti hospitalizáció csökkentésére (evidencia: A).
- T2DM-ben, ahol ASCVD vagy ennek többszörös rizikófaktor áll fenn, ott GLP-1-RA javasolt a MACE csökkentésére (evidencia: A).
- T2DM-ben, ahol ASCVD vagy ennek többszörös rizikófaktor áll fenn, az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA kombinációját is megfontolásra javasolja, további cardiovascularis előny érdekében (evidencia A).
- T2DM-ben, HF esetén SGLT-2-gátló javasolt a HF progressziójának és a cardiovascularis halál előfordulásának csökkentésére.

kentésére, a tünetek enyhítésére és az életminőség javítására (evidencia A).

- Kiemeli az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA szereket, függetlenül a HgbA_{1c} értékétől, de figyelembe kell venni a betegspecifikus faktorokat is (evidencia: A).
 - T2DM+DKD-ban SGLT-2-gátló javasolt a CKD progressziójának csökkentésére, ha az eGFR ≥ 20 ml/perc/1,73 m² és az ACR ≥ 200 mg/g (evidencia: A), illetve ha az ACR 0–200 mg/g közötti (evidencia: B). Mérlegelendő az is ilyenkor, hogy a további cardiovascularis rizikó csökkentése érdekében nem érdemes-e GLP-1-RA-t is kombinálni (evidencia: A).
 - Felnőtt T2DM-ben GLP-1-RA preferálandó inzulinnal szemben, ha ez megoldható. Ha inzulint kap a beteg, akkor GLP-1-RA kombinálandó a nagyobb hatékonyság, kitartóbb hatás és hypoglykaemia/súly előny érdekében (evidencia: A).
- Ezek alapján az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA szerek kiemelt tulajdonságait az 1. táblázat mutatja. Mindkét ajánlás különbséget tesz a kezelés fő célját illetően:

1. ha T2DM-ben a fő cél a cardiorenalis rizikó csökkentése, akkor
 1. a) ASCVD fennállta esetén vagy magas cardiorenalis rizikó esetén (55 év felett, ha legalább két rizikófaktor fennáll: elhízás, hypertonia, dohányzás, dyslipidaemia vagy albuminuria), vagy CVD-előnnel járó GLP-1-RA, vagy CVD-előnnel járó SGLT-2-gátló; illetve ha ezután a HgbA_{1c}-érték még cél feletti, akkor a másikkal történő kombinálás.
 1. b) HFREF vagy HFrEF esetén HF-előnnel járó SGLT-2-gátló.
 1. c) CKD esetén (maximálisan tolerálható ACEi/ARB mellé):
 - preferálandó a CKD-progressziót bizonyítottan csökkentő SGLT-2-gátló adása (indítás: eGFR ≥ 20 ml/perc/1,73 m², de ha elkezdték, akkor a dialízis kezdetéig/transzplantációig adható);
 - vagy CVD-előnnel járó GLP-1-RA, ha az SGLT-2-gátló nem tolerálható vagy ellenjavallt;
 - ha az egyikkel a HgbA_{1c} még cél feletti, akkor a másikkal történő kombinálás.
2. Ha T2DM-ben a cél a vércukor beállítása és a testsúly menedzselése, akkor
 2. a) glykaemia menedzselésére különböző hatékonyságú szerek adhatók, illetve kombinálhatók, amelyek közül:
 - nagyon nagy hatékonyságúak: dulaglutid (nagy dózis), szemaglutid és tirzepatid (Magyarországon nem elérhető), illetve orális vagy injekciós kombinációk (GLP1-RA+inzulin) formájában;

- nagy hatékonyságúak: a fent nem említett GLP-1-RA szerek és SGLT-2-gátlók;

2. b) testsúly csökkentésére:

- nagyon nagy hatékonyságúak: szemaglutid és tirzepatid;
- nagy hatékonyságúak: dulaglutid és liraglutid;
- közepes hatékonyságúak: a fent nem említett GLP-1-RA szerek és SGLT-2-gátlók.

Magyar Diabetes Társaság ajánlása – 2023

Az ajánlás (1) rögzíti, hogy:

- Elsőként választandó szer a metformin, de intolerancia vagy kontraindikáció esetén SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA javasolt (evidencia A).
- Igen nagy vagy nagy cardiovascularis kockázat esetén az antihyperglykaemiás kezelésnek cardiovascularis szempontból előnyös GLP-1-RA-t vagy SGLT-2-gátlót kell tartalmaznia (evidencia: A).
- HF esetén az antihyperglykaemiás kezelésnek SGLT-2-gátlót kell tartalmaznia (evidencia: A).
- CKD vagy a renalis védelem prioritása esetén az antihyperglykaemiás kezelésnek SGLT-2-gátlót kell tartalmaznia (evidencia: A).
- T2DM-ben a GLP-1-RA preferálandó az inzulinnal szemben, ha mérlegelés kapcsán ez megvalósítható (evidencia: A).
- T2DM-ben, inzulinkezelés esetén az inzulinkezelés intenzifikálása helyett GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló kombinációja javasolt, ha azt a társuló körülmények (anyagcsere, cardiovascularis/renalis rizikó, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat) indokolják (evidencia: A).
- T2DM+CKD esetén a DKD progressziója és a nagy cardiovascularis kockázat mérséklésére SGLT-2-gátló javasolt, ha a vizelet ACR >20 mg/mmol (evidencia: A) vagy ACR <20 mg/mmol (evidencia: B).

Különbséget tesz a T2DM diagnózisának idejét illetően:

1. Újonnan felfedezett T2DM esetén, tünetek nélkül, az életmód-terápia bevezetését követően, a mérlegelési körülmények számbavétele után, ha a HgbA_{1c} értéke
 1. a) 7-8% közötti: monoterápiában metformin, illetve intolerancia vagy kontraindikáció esetén SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA;
 1. b) 8-9% közötti: kettős kombinációban metformin mellé SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA;

1. táblázat. Az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA szerek kiemelt tulajdonságai (2)

	Hatékonyság	Hypoglykaemia-kockázat	Testsúly csökkenése	MACE	HF	DKD progressziója
SGLT-2-gátló	közepes/nagy	nincs	közepes	előnyös: kanagliflozin, empagliflozin	előnyös: kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	előnyös: kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
GLP-1-RA	nagy/ nagyon nagy	nincs	közepes/ nagyon nagy	előnyös: liraglutid, dulaglutid, szemaglutid sc.	neutrális	előnyös (CVOT, albuminuria csökkentése alapján): liraglutid, dulaglutid, szemaglutid sc.

1. c) 9% feletti: hármas kombinációban metformin+SGLT-2-gátló+GLP-1-RA vagy metformin mellé GLP-1-RA+bázisinzulin fix kombináció.
2. Újonnan felfedezett T2DM esetén, tünetekkel, 9% feletti HgbA_{1c}-érték esetén, az életmód-terápia bevezetését követően, inzulin/metformin terápia bevezetése után, a mérlegelési körülmények számbavételét követően, GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló kombinálása.
3. A T2DM évekre elnyúló kórlefolyása során:
 3. a) Hiányzó tünetek esetén, a mérlegelési körülmények számbavételét követően:
 - kettős kombinációban: metformin+SGLT-2-gátló vagy GLP1-RA;
 - hármas kombinációban: metformin+SGLT-2-gátló+GLP-1-RA;
 - négyes kombinációban: metformin+GLP-1-RA/bázisinzulin kombináció+SGLT-2-gátló.
 3. b) Meglévő tünetek esetén, az inzulin+metformin kezelés bevezetése után, a mérlegelési körülmények számbavételét követően, GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló kombinálása.
4. T2DM-ben, bázisinzulin-terápia esetén az inzulinterápia intenzifikálása helyett is opció lehet a GLP-1-RA és/vagy SGLT-2-gátló kombinálása, a mérlegelési körülmények számbavételét követően.

Az ajánlás az alábbi mérlegelési körülmények számbavételét javasolja (2. táblázat):

- kiemelt jelentőségűek: ASCVD/kockázati tényező, HF, CKD (evidencia: A);
- további fontos körülmények: elhízás, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegségstadium, gyógyszer mellékhatások, betegpreferencia és anyagi teherbíró képesség;
- metforminintolerancia vagy- kontraindikáció esetén SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA javasolt.

Az ajánlás külön kitér az alábbi mérlegelési körülményekre:

- Igen nagy vagy nagy cardiovascularis kockázat esetén az antihyperglykaemiás kombinációnak indokolt SGLT-2-gátlót vagy GLP-1-RA-t tartalmaznia.
- HF esetén az antihyperglykaemiás kombinációnak indokolt SGLT-2-gátlót tartalmaznia.
- CKD esetén az antihyperglykaemiás kombinációnak indokolt SGLT-2-gátlót tartalmaznia (az adagolást az eGFR-hez kell igazítani).

Az ajánlás külön taglalja a T2DM-ben jelentkező CKD-t (DKD):

- Igazolt vesevédő hatású SGLT-2-gátló (dapagliflozin eGFR >25 ml/perc/1,73 m², empagliflozin eGFR >30 ml/perc/1,73 m²) elkezdése javasolt, a HgbA_{1c}-értéktől függetlenül.
- SGLT-2-gátló kontraindikációja esetén GLP-1-RA kezdése javasolt.
- Elégtelen HgbA_{1c}-válasz esetén GLP-1-RA kombinálása javasolt.

CKD-ban a szerek adagolását (teljes adag) az eGFR-hez kell igazítani:

- 15 ml/perc/1,73 m²-ig adható: dulaglutid, liraglutid, szemaglutid;
- 25 ml/perc/1,73 m²-ig adható: dapagliflozin;
- 30 ml/perc/1,73 m²-ig adható: empagliflozin, exenatid, lixisenatid;
- 45 ml/perc/1,73 m²-ig kezdhető: ertugliflozin;
- 50 ml/perc/1,73 m²-ig adható: exenatid retard.

Ajánlások DKD-ban és CKD-ban

Egészségügyi szakmai irányelv: A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése – 2021

Az irányelv (3) az alábbi ajánlásokat teszi:

- DKD-ban a glykaemiás kontroll optimalizálása különösen fontos (evidencia: A). Az euglykaemia, bár cukorbetegségben a CKD különböző stádiumaiban különböző mértékben, de minden stádiumban csökkenti a DKD progresszióját.
- DKD-ban alkalmazzunk SGLT-2-gátlót a CKD progressziójának és a CVD kockázatának csökkentésére (evidencia: A). Az SGLT-2-gátlók mindegyike csökkenti a DKD progressziójának kockázatát és egyidejűleg megelőzi, illetve csökkenti a szív-elégtelenség miatti hospitalizációt, illetve rehospitalizációt, valamint egyes SGLT-2-gátlók (empagliflozin, dapagliflozin) az atheroscleroticus CVD kockázatát.
- Azoknak a CKD-s T2DM-betegeknek, akiknek magas vagy igen magas a cardiovascularis kockázata, GLP-1-RA alkalmazása javasolt a vesebetegség (elsősorban az albuminuria) progressziójának lassítására és a CVD megelőzésére (evidencia: A). A GLP-1-RA-kal végzett RCT-k igazolták a vesevédő, különösen az albuminuriacsökkentő és az ASCVD-re kifejtett kedvező hatásukat.

2. táblázat. A T2DM antihyperglykaemiás kezelésekor mérlegelendő körülmények (1)

	ASCVD	HF kockázata	Renalis protekció	Antihyperglykaemiás hatás	Hypoglykaemia kockázata	Genitális fertőzés	Gastro-intestinalis mellékhatás	Beteg költsége
SGLT-2-gátló	előnyös: dapagliflozin, empagliflozin	csökken: dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	igazolt	++/+++	nem változik	nő	nem változik	magas
GLP-1-RA	előnyös: liraglutid, dulaglutid, szemaglutid	mérsékelten csökken	igazolt	+++	nem változik	nem változik	nő	igen magas

KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline on Diabetes Management in CKD

Az ajánlásból (24) kiemelendők az SGLT-2-inhibitorokra vonatkozó pontok:

- A T2DM+CKD-ban szenvedő betegek átfogó terápiában kell, hogy részesüljenek, hogy csökkenjen a CKD-progresszió és a cardiovascularis betegség rizikója.
- Ennek része, hogy a kezelésnek tartalmaznia kell SGLT-2-inhibítort, ha az eGFR ≥ 20 ml/perc/1,73 m² (evidencia: 1A). Igazolt előnnyel a kanagliflozin, a dapagliflozin és az empagliflozin jár.
- Az SGLT-2-gátló kiválasztásakor előnyben kell részesíteni a dokumentált vese- vagy szív- és érrendszeri előnyökkel rendelkező szereket, és figyelembe kell venni az eGFR-t.
- Észszerű az SGLT-2-gátló felfüggesztése hosszan tartó koplalás, műtét vagy kritikus egészségügyi betegség idején (amikor a betegnek nagyobb a ketoacidosis kockázata).
- Ha a betegnél fennáll a hypovolaemia kockázata, megfontolandó a tiazid vagy kacsdiuretikum adagjának csökkentése az SGLT-2-gátló kezelés megkezdése előtt, tájékoztatni kell a beteget a volumencsökkenés és az alacsony vérnyomás tüneteiről, és nyomon kell követni a volumenháztartást.
- Az SGLT-2-gátló kezelés megkezdésekor az eGFR reverzibilis csökkenése fordulhat elő, ami általában nem a terápia abbahagyásának indikációja.
- Az SGLT-2-gátló megkezdése után észszerű folytatni az SGLT-2-gátló terápiát még akkor is, ha az eGFR 20 ml/perc/1,73 m² alá esik, kivéve, ha ezt nem tolerálja a beteg vagy vesepótló kezelést kell kezdeni.
- Az SGLT-2-gátlót nem vizsgálták megfelelően vesetranszplantált recipienseken, akiknek előnyös lehet az SGLT-2-gátló kezelés, de az immunuszuppresszió miatt potenciálisan fokozott fertőzésveszélynek vannak ezek a betegek kitéve, ezért az ajánlás nem vonatkozik vesetranszplantált betegekre.

A GLP-1-RA-ra vonatkozó javaslatok:

- Azoknál a T2DM+CKD-ban szenvedő betegeknél, akik nem érték el a glykaemiás célt, metformin és SGLT-2-gátló mellett, vagy akiknél nem voltak ezek a szerek alkalmazhatók, ott hosszú hatású GLP-1-RA-t javasolnak (evidencia: 1B).
- A GLP-1-RA szerek különösen HF és nagy ASCVD-rizikó esetén, továbbá a hypoglykaemia-rizikó és az injekciós kezelés elkerülésére, illetve súlycsökkentésre javasolhatók.

Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by ADA and KDIGO – 2022

A konszenzus (25) szerint T2DM+CKD-esetén:

- Igazolt vese- vagy szív- és érrendszeri előnnyel járó SGLT-2-gátló javasolt, ha az eGFR >20 ml/perc/1,73 m², de folytatható a szer alacsonyabb eGFR-szinteknél is, ha adását korábban kezdték.
- Igazolt szív- és érrendszeri előnnyel járó GLP-1-RA javasolt azoknál, akiknél nem érték el a glykaemiás célt metformin és SGLT-2-gátló mellett, vagy akiknél nem voltak ezek a szerek alkalmazhatók.

Kiemelendő, hogy a konszenzus az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA szerek adagolását CKD-ban az eGFR-hez igazítva javasolja:

- Nincs eGFR-megszorítás: dulaglutid, liraglutid, szemaglutid.

- 15 ml/min/1,73 m²-ig adható: lixisenatid.
- 20 ml/min/1,73 m²-ig kezdhető, de folytatható dialízisig, ha tolerálható és cardiorenalis előnnyel jár: empagliflozin.
- 25 ml/min/1,73 m²-ig kezdhető, de folytatható dialízisig, ha tolerálható és cardiorenalis előnnyel jár: dapagliflozin.
- 30 ml/min/1,73 m²-ig kezdhető, de folytatható dialízisig, ha tolerálható és cardiorenalis előnnyel jár: kanagliflozin.
- 30 ml/min/1,73 m²-ig óvatosan kezdhető vagy emelhető az adagja: exenatid. (Kerülendő a heti egyszeri adagolás.)
- 45 ml/min/1,73 m²-ig kezdhető: ertugliflozin.

KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

A még meg nem jelent és nem hivatalos ajánlás nyilvános tervezete munkapéldányként áll csak rendelkezésre (26), amelyből kiemelendők az alábbi tervezetek:

- T2DM+CKD-ben, ha az eGFR ≥ 20 ml/perc/1,73 m², akkor SGLT-2-gátló kezelés javasolt (evidencia: 1A).
- Az SGLT-2-gátló indítása után észszerű azt folytatni még akkor is, ha az eGFR 20 ml/perc/1,73 m² alá esik, kivéve, ha ez nem tolerálható vagy vesepótló kezelést kezdeményeznek.
- Észszerű az SGLT-2-gátló felfüggesztése elhúzódó koplalás, műtét vagy kritikus betegség idején (amikor nagyobb a ketoacidosis kockázata).
- SGLT-2-gátló indítása javasolt felnőttekben CKD és HF esetén, vagy ha az eGFR értéke ≥ 20 ml/perc/1,73 m² + a vizelet albumin-kreatinin hányados (ACR) ≥ 200 mg/g (evidencia: 1A).
- Az SGLT-2-gátló megkezdése vagy használata nem teszi szükségessé a CKD-monitorozás gyakoriságának megváltoztatását, és az eGFR kezdeti reverzibilis csökkenése általában nem indikációja a terápia abbahagyásának.
- SGLT-2-gátló indítása javasolt azon felnőtteknél, akiknél az eGFR 20–45 ml/perc/1,73 m² és ahol a vizelet ACR <200 mg/g (evidencia: 2B).
- T2DM+CKD-ben, ha a glykaemiás célt nem érték el metformin és SGLT-2-gátló mellett, vagy ha ezek a szerek nem adhatók, akkor hosszú hatású GLP-1-RA javasolt (evidencia: 1B), amelyik dokumentált cardiovascularis előnnyel rendelkezik.

Ajánlások HF-ben

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – 2021 (27)

- HFrEF első vonalbeli kezelésének javasolt része a dapagliflozin vagy empagliflozin a HF miatti hospitalizáció és a halálozás csökkentése érdekében (evidencia: 1). A terápiát a lehető leggyorsabban és a lehető legbiztonságosabban kell elkezdni még a kórházi kezelés alatt, és optimalizálni kell a hazabocsátás idejére.
- T2DM-ben a HF primer prevenciójára SGLT-2-gátlók (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, szotagliflozin) ajánlottak olyan betegeknél, akiknél fennáll a cardiovascularis események kockázata, illetve cardiovascularis betegségben szenvednek, annak érdekében, hogy csökkenjen a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma (evidencia: 1A).

- T2DM+HF-ben SGLT-2-gátlók (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, szotagliflozin) ajánlottak olyan betegeknek, akiknél fennáll a cardiovascularis események kockázata, annak érdekében, hogy csökkenjen a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma, a major cardiovascularis események, a végstádiumú veseelégtelenség és cardiovascularis halál (evidencia: 1A).
- T2DM+HF_{rEF} esetén SGLT-2-gátlók (dapagliflozin, empagliflozin, szotagliflozin) ajánlottak a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a cardiovascularis halálozás csökkentése érdekében (evidencia: 1A).
- T2DM-ben krónikus HF-ben SGLT-2-gátlók (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, szotagliflozin) ajánlottak olyan betegeknek, akiknél fennáll a cardiovascularis események kockázata, illetve cardiovascularis betegségben szenvednek, annak érdekében, hogy csökkenjen a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma (evidencia: 1A).

AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines – 2022

Az ajánlás (12) szerint:

- A HF primer prevenciójára, T2DM-ben vagy fennálló cardiovascularis betegség vagy nagy cardiovascularis rizikó esetén SGLT-2-gátló javasolt a HF miatti hospitalizáció elkerülése érdekében (evidencia: 1A).
- Tünetekkel járó krónikus HF_{rEF}-ben szenvedő betegeknek SGLT-2-gátló ajánlott a hospitalizációt igénylő HF és a cardiovascularis mortalitás csökkentése érdekében, függetlenül a T2DM jelenlététől (evidencia: 1A). Ezeknél a betegeknek az SGLT-2-gátló közepesen gazdaságos kezelés.
- HF_{mrEF}-ben, illetve HF_{pEF}-ben szenvedő betegeknek az SGLT-2-gátló előnyös lehet a hospitalizációt igénylő HF és a cardiovascularis mortalitás csökkentésében (evidencia: 2A).
- A HF-ben és T2DM-ben szenvedő betegeknek SGLT-2-gátló használata javasolt a hyperglykaemia kezelésére és a szívelégtelenség miatti morbiditás és mortalitás csökkentésére (evidencia: 1A).
- HF-ben vagy cardiomyopathiában szenvedő terhes vagy terhességet tervező nőknél az SGLT-2-gátló nem adható a magzati károsodás jelentős kockázata miatt (evidencia: 3).

Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association – 2022

A konszenzusriport (28) a HF lépcsőzetes megközelítését javasolja mind a szűrésben, mind a terápiában T2DM-ben, ahol az A stádium: magas rizikó HF-re, B stádium: strukturális rendellenességek vannak, C stádium: szimptómás HF jelenléte, D stádium: szimptómás HF jelenléte, amikor már szívtranszplantáció vagy bal kamrai keringéstámogató eszköz szükségességének lehetősége is fennáll. SGLT-2-gátló minden stádiumban javasolt: A stádiumban a glükózkontroll optimalizálására (GLP-1-RA is), B stádiumban minden esetben, illetve ekkor GLP-1-RA is adható szükség esetén, C és D stádiumban is a gyógyszeres kezelés javasolt része az SGLT-2-gátló.

Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension – 2023

A több társaság közös tudományos nyilatkozata (14) szerint a HF_{pEF} rendkívül heterogén klinikai szindróma, amelynek kialakulásában és progressziójában számos társbetegség vehet részt. A bal kamrai diasztolés diszfunkció különböző betegségek és állapotok kombinációinak megnyilvánulása lehet: szív- és érrendszeri, anyagcsere-, tüdő-, vesebetegségek és időskor. Kezelésében minden betegnél javasolt az SGLT-2-gátló, emellett a klinikai eredmények javításának leghatékonyabb módja az egyes betegek klinikai profiljához szabott terápia lehet.

ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction – 2023

A konszenzus terápiás döntési algoritmusában (29) HF_{pEF}-ben – függetlenül a HF okától – elsőként választandó szer az SGLT-2-gátló. Minden további szer ez után következik.

Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – 2023 (30)

- HF_{mrEF}-ben és HF_{pEF}-ben SGLT-2-inhibitor (dapagliflozin vagy empagliflozin) javasolt a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a cardiovascularis halálozás csökkentése érdekében (evidencia: 1A).
- T2DM+CKD esetén SGLT-2-gátló (dapagliflozin vagy empagliflozin) javasolt a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a cardiovascularis halálozás csökkentése érdekében (evidencia: 1A).

További ajánlások további cardiovascularis betegségekben és hypertóniában

Bár a fenti ajánlások elsősorban a T2DM, CKD és HF betegségekre vonatkoznak, nem hagyhatók említés nélkül az ezekkel összefüggésben álló népbetegségekre vonatkozó guideline-ok sem.

AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines – 2023 (31)

- T2DM-ben, krónikus coronariabetegségben (CCD) szenvedő betegeknek vagy bizonyítottan cardiovascularis előnnyel járó SGLT-2-inhibitor vagy GLP-1-RA javasolt a MACE kockázatának csökkentésére (evidencia: 1A).
- CCD+HF LVEF ≤40% esetén SGLT-2-gátló alkalmazása javasolt a szív- és érrendszeri halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkentésére, továbbá az életminőség javítására, függetlenül a cukorbetegség fennállásától (evidencia: 1A).

- CCD+HF LVEF >40% esetén SGLT-2-gátló alkalmazása előnyös lehet a szívégtelenség miatti hospitalizáció csökkentésére, továbbá az életminőség javítására, függetlenül a cukorbetegség fennállásától (evidencia: 2A).
- CCD-ben szenvedő és túlsúlyos vagy elhízott betegek számára, akiknél gyógyszeres kezelés indokolt a további súlycsökkentéshez, GLP-1-RA előnyös lehet a diétás tanácsadás és fizikai aktivitás mellett: észszerű választás a szemaglutid a liraglutid helyett (evidencia: 2A).

ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes – 2023 (32)

Az ajánlás javasolja T2DM-ben az alábbiakat:

- ASCVD esetén a cardiovascularis rizikó csökkentésére cardiovascularis előnnyel járó GLP-1-RA-t, illetve SGLT-2-inhibitor, függetlenül az alap- vagy cél-HgbA_{1c}-től (evidencia: 1A).
- ASCVD vagy többszörös cardiovascularis rizikó esetén a HF miatti hospitalizáció csökkentésére SGLT-2-inhibitor (dapagliflozin, empagliflozin vagy kanagliflozin, ertugliflozin, szotagliflozin) (evidencia: 1A).
- HFrEF esetén a HF miatti hospitalizáció és halál csökkentésére SGLT-2-inhibitor (dapagliflozin, empagliflozin vagy szotagliflozin) adását (evidencia: 1A).
- HFpEF, HFmrEF esetén a HF miatti hospitalizáció és a cardiovascularis halál csökkentésére SGLT-2-inhibitor adását (dapagliflozin, empagliflozin) (evidencia: 1A).
- CKD esetén, ha az eGFR-értéke ≥ 20 ml/perc/1,73 m², a cardiovascularis és veserizikó csökkentésére SGLT-2-inhibitor (dapagliflozin, empagliflozin vagy kanagliflozin) (evidencia: 1A).
- Elhízott vagy túlsúlyos egyéneknél, függetlenül a cardiovascularis betegség fennállásától, javasolt olyan antidiabetikumok (például GLP-1-RA) használata, amelyek hatással vannak a testsúlyra (evidencia: 2A).
- CKD-ban, eGFR ≥ 15 ml/perc/1,73 m² esetén javasolt GLP-1-RA a célglykaemia eléréséhez, a hypoglykaemia alacsony rizikója, a jótékony testsúly-, cardiovascularis rizikó- és albuminuriacsökkentő hatás miatt (evidencia: 1A).

ESH Guidelines for the management of arterial hypertension – 2023

Az ajánlás (33) az alábbiakat fogalmazza meg:

- SGLT-2-inhibitor javasolt hypertonia+T2DM esetén a vese- és szíveredetű szövődmények csökkentésére (evidencia: 1A).
- SGLT-2-inhibitor javasolt hypertonia+T2DM esetén a HF megelőzésére (evidencia: 1A).
- SGLT-2-inhibitor javasolt hypertonia esetén a HFrEF kezelésére – (evidencia: 1A).
- SGLT-2-inhibitor javasolt hypertonia+T2DM esetén a HFpEF kezelésére – függetlenül a T2DM jelenlététől (evidencia: 1A).
- SGLT-2-inhibitor javasolt mind a T2DM-eredetű, mind a nem diabeteses nephropathia kezelésére, ha az eGFR legalább 20/perc/1,73 m² (evidencia: 1A).
- Az ajánlás megemlíti, hogy az SGLT-2-gátló csoportnak szerepe lehet a pitvarfibrilláció megelőzésében T2DM jelenlététől függetlenül.

A cardiorenalis-metabolikus szemlélet megvalósíthatósága

Felmerülhet a kérdés, hogy ki (melyik orvos) vegye kézbe a beteg ellátását, kinek a feladata az integráció és a komplex szemlélet megvalósítása? Aki felfedezte az egyik betegségét, vagy a háziorvos, vagy egy intézmény (kórház, egészségügyi szolgáltató), talán egy csapat? A multidiszciplináris ellátást egy orvos biztosan nem tudja ellátni, de még az integráció sem követelhető meg feltétlenül egyetlen embertől, hiszen ennek nemcsak szakmai aspektusai vannak (szervezés, finanszírozás stb.). Emiatt holisztikus szemléletű, multidiszciplináris modell felállítása sürgető, amelyben az orvos szakértelme az integratív ellátást megcélzó komplex munkafolyamat része, és amelynek felvállalása lokális, regionális vagy akár országos szervezet, csapat összefogását igényli, és egészséggazdasági ismereteket is igényel (18).

A komplex szűrés és ellátás megszervezése, a társszakmák összefogása, a „shared decision making” költségvonzatai talán csökkenthetők hosszú távon, de kezdetben biztosan investíciót igényelnek. A közfinanszírozott és a magánegészségügyi ellátás összehangolása további feladatot jelent a finanszírozásban is.

A nagy tömegeket érintő, preventív és terápiás céllal adott gyógyszerek közellátásban történő finanszírozása hatalmas költségekkel járhat, de népgazdasági számítások szükségesek ennek pontos megítéléséhez. Magyarországon jelenleg ártámogatásban csak T2DM esetén részesül az összes SGLT-2-gátló és GLP-1-RA készítmény, míg a jelenlegi törzskönyvi indikációk érvényesek:

- T2DM: az összes SGLT-2-gátló és GLP1-RA;
- CKD (T2DM nélkül): dapagliflozin, empagliflozin;
- HF (T2DM nélkül): dapagliflozin, empagliflozin.

Kutatás és oktatás

A cardiorenalis-metabolikus betegségek komplex szemlélete akadémiái szinten is meg kell, hogy jelenjen: nemcsak a gyógyításban, hanem a kutatásban és az oktatásban is (18). Ennek számos szempontja merül fel, a teljesség igénye nélkül:

- A cardiorenalis-metabolikus betegségekre tervezett (és nem csak antidiabetikus) gyógyszerek bevezetésének feltétele a cardiovascularis kimeneteli vizsgálatokon túl legyen cardiovascularis-renalis kimeneteli vizsgálatok elvégzése is.
- Komplex (holisztikus) szemléletű interdiszciplináris kongresszusok szervezése, közös, harmonizált konszenzusok, irányelvek fejlesztése.
- Multidiszciplináris megközelítés megjelenése a graduális és posztgraduális (interdiszciplináris) oktatásban.
- Betegedukációs programok, önmenedzselési programok.
- A telemedicina alkalmazása kényelmesebbé teheti a multidiszciplináris vizitek szervezését és lebonyolítását.

Összefoglalás

A T2DM, CKD, HF és ASCVD kezelésében áttörő sikert értek el a RAAS-gátló szerek. Az utóbbi évek számos vizsgálata az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA szerek cardiorenalis-metabolikus jótékony hatását bizonyítja ugyanezekben a betegségekben. Ez a bizonyítékok számának növekedésével kronológiailag nyomon követhető az ajánlások evolúciójában is. Mára az SGLT-2-gátlók

(elsősorban a dapagliflozin és az empagliflozin) nemcsak orális antidiabetikumként javasoltak T2DM-ben, hanem a CKD és a HF prevenciójára és kezelésére, illetve ASCVD esetén a cardiovascularis rizikó csökkentésére, sőt T2DM fennállása nélkül is, a HF és a CKD kezelésére és progressziójának csökkentésére. A GLP-1-RA szerek nemcsak antidiabetikumként és súlycsökkentésre javasoltak T2DM-ben, hanem együttesen jelen lévő ASCVD esetén a cardiovascularis rizikó csökkentésére is, illetve együttesen fennálló CKD esetén a glykaemiás cél elérése érdekében, vese-előnnnyel járó kiegészítőként is.

Az említett betegségek „rokonságára”, konkordanciájára és összefüggésére utalhat a hasonló rizikófaktor-profil, a közösen károsodott patofiziológiai útvonalak, az együttes (vagy időben eltolt, akár progresszió során megjelenő) előfordulás, az átfedettség a gyógyszerelésben. A társuló vagy rizikófaktoroként jelen lévő hypertonia, elhízás, zsíryanycsere stb. betegségek további összefüggésekre hívják fel a figyelmet. Mindezek egy cardiorenalis-metabolikus szemlélet kialakításának szükségességét sürgetik az említett betegségekben és a hozzájuk kapcsolódó társbetegségekben is.

A cardiorenalis-metabolikus szemlélet megvalósulása azonban közös munkafolyamat-modell létrehozását szorgalmazza a veszélyeztetett betegpopulációk összetett szükségletei miatt. A népegészségügyileg is jelentős T2DM-ben, veseelégtelenségben, illetve szív- és érrendszeri betegségekben holisztikus szemléletű, multidiszciplináris modell felállítása segítheti kellően az integrált megelőzést, szűrést és kezelést. Ezek a modellek lokális, regionális, sőt országos szintű együttműködést igényelnek a hosszú távú működésképeség érdekében, amelyekben össze kell hangolni az orvos szakértelmét az integratív ellátást megcélzó komplex munkafolyamattal, míg ezek a modellek kevésbé támogatják a specializált, szeparált ellátást (18).

Irodalom

- Magyar Diabetes Társaság ajánlása – 2023. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus kózméréséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. Egészségügyi Közlöny 2023; LXXII(2):1137-246.
- American Diabetes Association. Standards of care in diabetes – 2023. Diabetes Care 2023;46:S1-S298. <https://doi.org/10.2337/dc23-SDIS>
- Wittmann I. Egészségügyi szakmai irányelv. A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése. Hypertonia és Nephrologia 2021(Suppl4):S1-S48.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, et al. Emerging Risk Factors Collaboration; Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Raghavan S, Vassy JL, Ho Yuk-Lam, et al. Diabetes mellitus – related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. J Am Heart Assoc 2019;8:e011295. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011295>
- Xu G, et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Endocrinology 2019;180: 243-55. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0792>
- Weir MR, et al. Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Arlington, VA, American Diabetes Association, 2021. <https://rb.gy/bctxpp>. <https://doi.org/10.2337/db2021-01>
- Zoccali C, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. Cardiovasc Res 2023;119:2017-32. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad083>
- Zemplényi A, et al. Prevalence, Cardiometabolic Comorbidities and Reporting of Chronic Kidney Disease; A Hungarian Cohort Analysis. Int J Public Health 2023;68:1605635. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605635>
- Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. Am J Transplant 2003;3:590-8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00082.x>
- Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. Compr Physiol 2015;6:187-214. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140055>
- Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2022;79:e263-e421.
- Norhammar A, Bodegard J, Vanderheyden M, et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. Heart 2023;109(7):548-56. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321702>
- Anker SD, et al. Patient Phenotype Profiling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to Guide Therapeutic Decision Making. Eur J Heart Fail 2023;25:936-55. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37461163. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321702>
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
- Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? Nephrol Dial Transplant 2003;18(Suppl8):viii7-12. PMID: 14607993. <https://doi.org/10.1093/ndt/fgf1084>
- Nyolczas N, et al. Magyar Szívelégtelenség Regiszter 2015–2016. Orv Hetil 2017;158:94-100. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30671>
- Rangaswami J, Tuttle K, Vaduganathan M. Cardio-Renal-Metabolic Care Models. Toward Achieving Effective Interdisciplinary Care. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13:e007264. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007264>
- Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The cardiovascular safety of diabetes drugs. Insights from the rosiglitazone experience. N Engl J Med 2013;369:1285-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1309610>
- Chen X, Hoher CF, Shen L, Krämer BK, Hoher B. Reno- and cardioprotective molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control: from bedside to bench. Am J Physiol Cell Physiol 2023;325:C661–C681. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00177.2023>
- Balogh DB, Wagner LJ, Fekete A. An Overview of the Cardioprotective Effects of Novel Antidiabetic Classes: Focus on Inflammation, Oxidative Stress, and Fibrosis. Int J Mol Sci 2023;24:7789. <https://doi.org/10.3390/ijms24097789>
- Sardu C, et al. SGLT2-inhibitors effects on the coronary fibrous cap thickness and MACEs in diabetic patients with inducible myocardial ischemia and multi vessels non-obstructive coronary artery stenosis. Cardiovascular Diabetology 2023;22:80-95. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01814-7>
- Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022;45:2753-86. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline on Diabetes Management in CKD. Kidney Int 2022;102:S1-128. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
- de Boer IA, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care 2022;45:3075-90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
- KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf
- McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart J 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Pop-Busui R, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2022;45:1670-90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0014>
- Kittleson MM, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 2023;81:1835-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393>
- McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart J 2023;44(37):3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Virani, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2023;148:e9-e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001183>
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. European Heart Journal 2023;44(39):4043-140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension 2023;41(12):1874-2071. 2023.06.21. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000348>