

A glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonisták cardio- és neuroprotectív szerepe a 2-es típusú diabetest kísérő ischaemiás stroke előfordulásának mérséklésében

Winkler Gábor dr.^{1,3} ■ Folyovich András dr.² ■ Kis János Tibor dr.¹
Dancs Tamara dr.¹ ■ Schandl László dr.¹

¹Észak-budai Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

²Észak-budai Szent János Centrumkórház, Neurológiai Osztály – Stroke Centrum, Budapest

³Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

A stroke világszerte a második leggyakoribb halálok, illetve a rokkantságot okozó harmadik leggyakoribb betegség. A diabetes minden formája fokozott cardiovascularis veszélyeztetettséggel jár, és a kockázat különösen nagy 2-es típusú cukorbetegségben. A stroke rizikója 1,5–2-szeres az azonos életkorú nem diabetesesekhez képest, és a manifestációtól eltelt idővel arányosan emelkedik. Több antidiabetikumcsoport – kiemelten a tiazolidindionok, a nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók és a glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonisták – esetében igazolódott keringési kockázatot csökkentő természetük. Különösen ez utóbbi csoport lehetséges cardio- és neuroprotectív szerepe került az utóbbi időben az érdeklődés előterébe. Munkánk áttekinti a diabetest kísérő stroke-előfordulás jellegzetességeit, a glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonisták kockázatsökkentő és potenciális stroke-megelőző hatásának patogenetikai hátterét, valamint az alkalmazásukkal kapcsolatos kedvező humán klinikai megfigyeléseket. Rámutat, hogy a hatályos kezelési irányelveket követő terápiás stratégia reményt kínál a diabetszel társuló stroke-incidencia mérséklésére és a ma még a nem cukorbetegéknél kedvezőtlenebb kimenetel megváltoztatására. *Orv Hetil.* 2024; 165(13): 489–498.

Kulcsszavak: stroke, diabetes mellitus, glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonisták, klinikai vizsgálatok

Cardio- and neuroprotective role of glucagon-like receptor-1 agonists in reducing the incidence of ischemic stroke accompanying type 2 diabetes

The stroke is the second most common cause of death and the third most common cause of disability worldwide. All forms of diabetes are associated with increased cardiovascular risk, the risk being particularly high in type 2 diabetes. The risk of stroke is 1.5–2 times that of non-diabetics of the same age and increases proportionally with the time since the manifestation. Several groups of antidiabetics – especially thiazolidinediones, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists – have been proven to reduce circulatory risk. In particular, the possible cardio- and neuroprotective role of the latter group has recently come to the forefront of interest. This article reviews the characteristics of the occurrence of stroke accompanying diabetes, the pathogenetic background of the risk-reducing and potential stroke-preventing effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists as well as the favorable human clinical observations related to their use. It is pointed out that a therapeutic strategy following current treatment guidelines offers hope for reducing the incidence of stroke associated with diabetes and for changing the outcome, which at present is even worse than that of non-diabetic patients.

Keywords: stroke, diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, clinical studies

Winkler G, Folyovich A, Kis JT, Dancs T, Schandl L. [Cardio- and neuroprotective role of glucagon-like receptor-1 agonists in reducing the incidence of ischemic stroke accompanying type 2 diabetes]. *Orv Hetil.* 2024; 165(13): 489–498.

(Beérkezett: 2024. január 16.; elfogadva: 2024. február 12.)

Rövidítések

ABI = (ankle-brachial index) boka-kar index; ADA = (American Diabetes Association) Amerikai Diabetes Társaság; AHA = (American Heart Association) Amerikai Szívgyógyász Társaság; ASA = (American Stroke Association) Amerikai Stroke Társaság; BMI = (body mass index) testtömegindex; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; CVOT = (cardiovascular outcome trial) cardiovascularis végpontú vizsgálat; DMD = (diabetes/disease modifying drug) diabetes/betegség lefolyását módosító hatású szer; DPP4 = dipeptidil-peptidáz-4; EASD = (European Association for the Study of Diabetes) Európai Diabetes Társaság; GLP1RA = (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonista; HbA_{1c} = hemoglobín-A_{1c} (glikált hemoglobín); HOMA-IR = (homeostasis model assessment of insulin resistance) az inzulinrezisztencia modellszámítása; HR = (hazard ratio) esélyhányados; IMT = (intima-media thickness) intima-media vastagság; MACE = (major cardiovascular events) nagy cardiovascularis események; METS-IR = (metabolic syndrome insulin resistance score) inzulinrezisztencia metabolikus score; NO = nitrogén-monoxid; PAWR = proapoptotikus Wilms-tumor-1-regulátor; PWV = (pulse wave velocity) a pulzushullám terjedési sebessége; RCT = (randomized, controlled trial) radomizált, kontrollált vizsgálat; sc. = subcutan (beadás); SGLT2 = (sodium-glucose cotransporter-2) nátrium-glükózkotranszporter-2; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; TIA = tranzien ischaemiás attack; TyG = (triglyceride-glucose) triglicerid-glükóz; WSO = (World Stroke Organization) Stroke Világszervezet

A közleményben szereplő tanulmányok

AMPLITUDE-O = (Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes) hetente egyszer sc. adott efpeglenatiddal folytatott vizsgálat; ELIXA = (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome) sc. adott lixiszenatiddal folytatott vizsgálat; EXSCEL = (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) heti egyszer sc. adagolt exenatiddal folytatott, keringési végpontú tanulmány; HARMONY = (The effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus) heti egyszer sc. adott albiglutiddal folytatott, keringési végpontú vizsgálat; LEADER = (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) naponta egyszer sc. adott liraglutiddal végzett, keringési végpontú tanulmány; PIONEER-6 = (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) az oralisan adagolt szemaglutid 6-os jelű vizsgálata; REWIND = (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) sc. adagolt dulaglutiddal folytatott vizsgálat; SUSTAIN-6 = (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) az sc. adagolt szemaglutiddal végzett vizsgálat sorozat 6-os jelű változata

A stroke világszerte a második leggyakoribb halálok, illetve a rokkantságot okozó harmadik leggyakoribb betegség. Bár az utóbbi években incidenciája világszerte csökkenő tendenciát mutat, a kép korántsem egységes. A magas jövedelemmel rendelkező országokban az előfordulás csökkent, míg az alacsony, illetve közepes jöve-

delművekben megduplázódott. Globális szinten az öregedő társadalom miatt az élethosszra vonatkoztatott stroke-rizikó növekedett.

A WHO adatai szerint a világon évente 15 millió ember kap stroke-ot, egyharmaduk meghal, egyharmaduknak tartós egészségkárosodása lesz. A megbetegedés incidenciája az életkorral növekszik, 55 éves kor felett tízévente megduplázódik. Az összes stroke-cset 95%-a 65 éves kor felett fordul elő [1].

A World Stroke Organization (WSO) legfrissebb adatai szerint 101 millió ember él lezajlott stroke tüneteivel [2]. A károsodások döntő többsége ischaemiás eredetű. Évente 7,6 millió új eset várható, s világszerte 77 millióan élnek ischaemiás stroke után. Magyarországon évente 27 000–30 000-re tehető az új stroke-esetek száma; 2008. évi adatok szerint a 18 év feletti felnőtt lakosságra vonatkozóan 10 000 lakosra 43,4 eset esik, ami az olasz és a finnországi incidencia mintegy kétszerese [3]. Mindközben a Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint [4] hazánkban a stroke okozta halálozás 2022-re 10 388 főre csökkent az 1990. évi 21 218-hoz képest. Ennek több oka van. Meghatározó a leggyakoribb rizikóbetegségek (hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, pitvarfibrilláció) időben korábbi felismerése és mind hatékonyabb kezelése. Ezt segítik az országos és helyi szűrőprogramok is. Az akut stroke ellátásában megjelent a bizonyítottan eredményes thrombolysis és thrombectomia. A stroke utáni rehabilitáció is új utakat talált. A másodlagos prevenció jelentőségének hangsúlyozása felzárkózott az elsődleges mellé. Fokozatosan beért a lakossági felvilágosító kampányok hatása.

A diabetes minden formája fokozott cardiovascularis veszélyeztetettséggel jár, és a kockázat különösen nagy 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM). A stroke rizikója 1,5–2-szeres az azonos életkorú nem diabetesesekhez képest, és a manifesztációtól eltelt idővel arányosan emelkedik. A kockázat egyúttal nagyobb a nők között. E szövődmény kialakulásának megelőzése, előfordulásának mérséklése ezért a kórforma prognózisa tekintetében meghatározó jelentőségű.

Az újabb antidiabetikumcsoportok közé tartozó glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonisták (GLP1RA-k) közepes (liraglutid) és hosszú hatású (dula-, szema-, efpeglenatid) – korábbi terminológiával nem prandialis csoportúként ismert – származékaival folytatott vizsgálatokban biztató tapasztalatokat szereztek cardioprotectív természetükről, és több képviselőjük alkalmazásakor a stroke-előfordulás csökkenéséről is beszámoltak. Jelen munkánk a diabetest kísérő stroke sajátosságait, a GLP1RA-k kedvező vasculo- és neuroprotectív hatásának hátterében valószínűsített mechanizmusokat, valamint a stroke-előfordulással kapcsolatban alkalmazásuk során megfigyelt humán tapasztalatokat foglalja össze.

Az úgynevezett diabetes/betegség módosító természetű (DMD) másik gyógyszer csoporttal, a nátrium-glükózkotranszporter-2 (SGLT2)-gátlókkal kapcsolatban is felvetették a stroke megelőzésében való lehetséges sze-

repüket. Bár megerősítő adatok is ismeretesek [5], a metaanalízisek többsége e tekintetben neutrális természetűt támasztja alá [6–8]. Néhány megfigyelés a haemorrhagiás stroke-ban, illetve a pitvarfibrilláció kíséretében kialakuló esetek megelőzésében mutatkozó előnyükről számol be [5]. Tiazolidindionok alkalmazása során is a stroke-esetek szignifikáns mértékű csökkenését tapasztalták [8]. E gyógyszercsoport használata azonban visszaszorult, hazánkban ez idő szerint mindössze egy kombinációs készítménye van forgalomban.

Stroke diabetesben

A cukorbetegség mind az ischaemiás, mind a haemorrhagiás stroke tekintetében jelentős hajlamosító tényező, az előbbinek a nem cukorbetegéhez viszonyított esélyhányadosa (HR) azonban nagyobb: 1,5–2-szerese az utóbbiának. A 2014-ben közzétett, nagy esetszámú Emerging Risk Factors Collaboration vizsgálat az ischaemiás stroke korrigált kockázati arányát 2,27-nek (95% CI 1,95–2,65), a haemorrhagiás típusét 1,56-nak (1,19–2,05) találta [9]. Munkánk a továbbiakban döntő mértékben az ischaemiás formával foglalkozik.

A stroke kialakulása diabetesben több együttes hatás következménye. Elsődleges tényezőként az agyat ellátó nagyartériák atherosclerosis nevesíthető, de jelentős az agyi kiserek betegsége, valamint a cardiogen embolisatio is [10]. A hyperglykaemia, valamint a T2DM-et általában kísérő súlytöbblet és dyslipidaemia fokozza az oxidatív stresszt, megnöveli a gyulladásos citokinek termelődését, endotheldiszfunkció, az érfali simaizomsejtek proliferációja, a kapillárisok bazális membránjának megvastagodása alakul ki [9]. A kísérő inzulinrezisztencia felgyorsítja az atherogenesis folyamatait. Már a betegség korai szakaszában merevvé, rugalmatlanná válik az artériák fala, ami a vérnyomás emelkedéséhez vezet. Prothrombogen hatások következtében fokozódik a thrombocytá-aggregáció és -aktiváció, emelkedik a plazminogén-aktivátorinhibitor-1 termelődése, károsodik a fibrinolysis. Mindezek következtében microthrombusok alakulhatnak ki, csökken a szövetek nitrogén-monoxid (NO)-ellátottsága, károsodik a vasodilatatio [9, 11]. A dohányzás, a jelentős alkoholfogyasztás, az elégtelen fizikai aktivitás, a gyakori jelentős vércukorszint-ingadozások további befolyásoló tényezőt jelentenek [10]. Az 1-es típusú diabetesben (T1DM) a kórformát szintén – bár a T2DM-hez képest hosszabb betegségstartamot követően – kísérő atherosclerosis, a kívánt glykaemiás kontrolltól tartósan elmaradó állapot, a ketoacidosis ismételt fellépése, valamint a kialakuló cardiorenalis károsodás jelent kockázatot fokozó tényezőt [12, 13].

Egy vizsgálat megállapításai szerint T1DM-es nőkben nem cukorbeteg kortársaikhoz képest 6,3-szoros az ischaemiás stroke kockázata – T2DM-ben ez „csak” 2,3-szoros –, csaknem 4-szeres a vérzéses stroke-é

és 7-szeres a nagyérelzáródásé, valamint a lacunaris infarktus kialakulásáé [12].

Az emelkedett vércukorszint a cukorbetegség minden formájában rontja az akut ischaemiás stroke kimenetelét. Emellett diabetesben a nem cukorbetegéhez képest általában kedvezőtlenebb a stroke hosszú távú kimenetele, és nagyobb az ismétlődésének kockázata is [14]. Magasabb a cukorbeteg stroke-mortalitása is. Hypertonia egyidejű fennállása a prognózist tovább rontja. Éppen ezért azon betegeknél, akiknél nem volt ismert a stroke-ot vagy a tranziens ischaemiás attakot (TIA) megelőzően a szénhidrát-anyagcsere bármilyen mértékű károsodása, elengedhetetlen a praediabetes/diabetes szűrése. Ugyanilyen megfontolásból a diabetesre fokozott kockázatu személyeken, illetve már fennálló cukorbetegség esetén a prognózis időben történő felmérése és a lehetséges preventív intézkedések megtétele érdekében célszerű az atherosclerosis fennállásának vizsgálata. A megítélésben segítséget jelenthet a pulzushullám terjedési sebességének (PWV), a boka-kar indexnek (ABI) vagy az arteria carotis felett mért intima-media vastagságnak (IMT) a meghatározása, a már fennálló plakkok igazolása. Pontosabban informál ugyan, de költségesebb, nehezebben hozzáférhető, ezért napjainkban a rutin klinikai gyakorlatban nem alkalmazott az intravasculáris ultrahangvizsgálat.

Kétségtelen, hogy az inzulinrezisztencia a kísérő anyagcsere-folyamatok révén a patogenezis fontos összetevője. Ám szokásosan alkalmazott mérőszáma, a HOMA-IR a kockázatbecslés tekintetben kevésbé orientáló, a társszakmák képviselői által gyakran kezdeményezett meghatározása az esetek többségében céltalan és inkább ijedséget keltő [15]. Prospektív vizsgálatban viszont jó összefüggést találtak a triglicerid-glükóz (TyG-) index és a stroke-kockázat vagy a nálunk kevésbé elterjedt inzulinrezisztencia metabolikus score (METS-IR) és a stroke előfordulása között [11].

Fontos hangsúlyozni, hogy míg az akut és a krónikus hyperglykaemia fokozza a stroke-kockázatot, és rontja a kialakult károsodás prognózisát, a vércukorszint rövid távú, intenzív csökkentése viszont nem védi ki a macrovasculáris eseményeket, így az erre visszavezethető stroke-ot sem. A stroke-mortalitás a diabetes mindkét fő formájában magasabb a nem cukorbetegéknél, az egyes országok között azonban jelentős különbséget mutat [16].

Liao és mtsai 24 027 felnőtt, újonnan felfedezett diabeteses és 96 108 nem diabeteses személy adatait vizsgálták 8 éves utánkövetésű retrospektív kohorszvizsgálatban. A feldolgozás a stroke mindkét formáját magában foglalta. A diabeteses csoportban a stroke előfordulása 10,1/1000 fő/év, ugyanez a kontrollcsoportban csak 4,5/1000 fő/év volt. A diabeteses csoportban a post-stroke-mortalitás esetén az esélyhányados 1,33, társuló pneumoniával 1,30, húgyúti fertőzéssel 1,66 volt [17].

A GLP1-receptor-agonisták cardio-, vasculo- és neuroprotectív természetű

A GLP1RA-k erősen csökkentik a vércukorszintet, a testsúlyt, mérséklék a vérnyomást. Alkalmazásuk során kedvezően változik a vérzsírprofil: csökkentik a máj és a zsírszövet triglicerid-tartalmát [18], emellett – kísérletes megfigyelések szerint, intracerebroventricularis bejutást követően – szabályozzák az intestinalis lipoprotein-forgalmat. Mérséklék a kilomikron-szekerációt, az apo-B48 lipoproteinek képződését és így a trigliceridekben gazdag lipoprotein termelődését [19]. Újabb experimentális megfigyelések szerint reguláló szerepet töltenek be az agyi lipid-, kiemelten a koleszterin-forgalomban.

Az emberi agy a neuronokban és a neuroglia astrocytáiban mintegy 28% koleszterint tartalmaz. Jelen van az agyi erek sejtfalában, az axonok myelinhéjában, meghatározó szerepe van a szinaptikus plaszticitás, az interneuronális kapcsolatok fenntartásában. Kísérletes vizsgálatok igazolták a koleszterin-homeostasis károsodását stroke-ban, post-stroke-állapotokban és dementiában. A központi idegrendszer koleszterintartalma független a szérumszinttől, mivel a keringő koleszterin nem jut át a vér-agy gáton, annak bármely eredetű károsodásakor azonban ez módosul, s az agyi koleszterintartalom is emelkedik. Ez utóbbi fokozza a trombocytáaggregációt és károsítja az érfalat, erősítve az oxidatív folyamatoknak és a hyperglykaemiának a végglükációs termékek képződését elősegítő hatását. GLP1-et expresszáló neuronok

a központi idegrendszer számos részén található, aktivitásuk helyreállíthatja a koleszterin-homeostasis, javítja a mikrocirkulációt, mérsékli a trombocytadhezivitást, és javítja a szöveti NO-ellátottságot [19].

A kedvező hatás számos molekuláris részletét is feltárták. GLP1RA alkalmazása kísérletes megfigyelésekben 'downregulálta' a haptogloblin-expressziót, 'upregulálta' az apoptózisregulátor PAWR-tényezőt, fokozta a szinapszissűrűséget, az angio- és neurogenesist. Javította az agyi keringést, helyreállította a vér-agy gát barriert szerepét, és aktiválta a neuroprotectiót elősegítő jelátviteli folyamatokat [20]. A liraglutidról kimutatták, hogy antiapoptotikus, antinekroptotikus és gyulladáscsökkentő hatások révén csökkenti az ischaemiás-reperfüziós károsodásokat követő infarktus mértékét [21].

A GLP1RA-k a cardiovascularis rendszer tekintetében további előnyökkel is rendelkeznek. Lassítják az atherogenesis, gátolják proinflammatorikus citokinek termelődését, csökkentik az oxidatív stresszt. Gátolják a cardiomyocyták fibrosisát, csökkentik az apoptotikus folyamatokat, s mérséklék a cardiomyocyták hypertrophiáját. A csoport cardiovascularis előnyeinek hátterében álló főbb molekuláris mechanizmusokat az 1. táblázatban [22–26], a klinikai vonatkozású hatásokat a 2. táblázatban foglaltuk össze [22, 25, 27–29]. Bár munkánkban nem tárgya a cardiorenalis előnyökkel rendelkező másik innovatív antidiabetikumcsoport, az SGLT2-gátlók hasonló tulajdonságainak részletezése, a két táblázatban

1. táblázat | A GLP1RA-k és – összehasonlításként – az SGLT2-gátlók főbb cardiovascularis hatásainak molekuláris háttere [22–26]

A hatás természete	Támadáspont	GLP1RA-k*	SGLT2-gátlók
Hemodinamikai	PRA	nv	↑** nv***
	Plazmaaldoszteron	nv	nv** / ca***
	Keringő Ang(1–7)	↓	↓
	RAAS-aktivitás		↑** ↓° / nv ^{oo}
	ANP-termelődés		↓
	Foszfórilált renalis NHE3-aktivitás	↓	↓
	Renalis NHE1-aktivitás	nv	↓
	Szimpatikus idegrendszeri aktivitás	↑	↓
Szöveti / celluláris	Antioxidáns gének expressziója	↑	na ^{oo}
	Myocardialis GLP1-receptor-aktivitás	↑	nv
	Mitochondriális ROS-generáció	↓	↓
	eNOS-aktiváció		↑
	Citokintermelődés / citokin indukálta oxidatív stressz és gyulladási folyamatok	↓	↓
	Béta-hidroxi-butirát-képződés	nv	↑

↑↓ = fokozódik / csökken; ° = a kezelés krónikus szakaszában a proximális tubulusokban; ^{oo} = a kezelés krónikus szakaszában a szisztémás hatás tekintetében; ANP = atrialis natriuretikus peptid; Ang(1–7) = angiotenzin-1–7; ca = ellentétes adatok ismertek; eNOS = endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz; GLP1RA = glükagon-szerűpeptid-1-receptor-agonista; na = nincs egyértelmű adat; NHE1, NHE3 = nitrogén-hidrogén-antiporter-1, illetve -3; nv = nem változik; PRA = plazma-renin-aktivitás; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; ROS = reaktívoxigén-species

*A nem prandialis származékokra vonatkozóan (ld. a szövegben)

**A kezelés kezdeti szakaszában

***A kezelés krónikus (fenntartó) szakaszában

2. táblázat | A GLP1RA-k és – összehasonlításként – az SGLT2-gátlók főbb cardiovascularis hatásai [22, 25, 27–29]

A hatás természete szerint	GLP1RA-k*	SGLT2-gátlók
Direkt hatások	Az endothelfunkció javítása NO-ellátottság ICAM1-termelődés VCAM1-termelődés	Az endothelfunkció javítása Macrophag ‘scavenger’ receptorszám ↑ Habossejtképződés ↓
	Érfali simaizom-aktiváció és -proliferáció ↓	Érfali simaizom-aktiváció és -proliferáció ↓
	Myocardialis fibrosis ↓	Artériás merevség ↓
	A vasculatura gyulladása ↓ Proinflamm. citokinek ↓ Oxidatív stressz ↓	A vasculatura gyulladása ↓ Proinflamm. citokinek ↓ Oxidatív stressz ↓
	Érfali lipidlerakódás ↓	A cardiomyocyták energetikailag kedvezőbb működése ↓
	Plakk-képződés ↓	
	Plakkstabilitás ↑	
	Thrombusformáció és -növekedés ↓	
Indirekt hatások	Vérnyomás ↓	Vérnyomás ↓
	Testsúly ↓	Testsúly ↓
	Glykaemiás kontroll ↑	Glykaemiás kontroll ↑
	Volumenterhelés** ↓	Volumenterhelés*** ↓

↑↓ = fokozódik/csökken; GLP1RA = glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonista; ICAM1 = intercelluláris adhéziós molekula; NO = nitrogén-monoxid; VCAM1 = vascularis sejtadhéziós fehérje

*Kifejezettebben a nem prandialis természetű származékok esetén

**Natriuresis következményeként

***Natriuresis és osmoticus diuresis következményeként

az összehasonlíthatóság kedvéért szerepeltetjük a legfontosabb jellemzőiket.

Korábban felmerült, hogy a GLP1RA-k hajlamosítanak arrhythmiai, pitvarfibrilláció kialakulására. Újabb vizsgálatok azonban tisztázták, hogy egyrészt szoros korreláció mutatkozik a tápláltsági állapot (BMI) és az arrhythmiahajlam között – magasabb BMI mellett gyakrabban alakul ki, e tekintetben tehát a gyógyszercsoport testsúlycsökkentő hatása kifejezetten kedvező –, másrészt több metaanalízis vizsgálta kifejezetten a GLP1RA-k és a pitvarfibrilláció, illetve más ritmuszavarok kapcsolatát, s e tekintetben az elemzések többsége neutrális természetüket támasztotta alá [26, 30]. Ismert azonban olyan adatfeldolgozás is, amely más antidiabetikumcsoportokéhoz képest e készítmények pitvarfibrillációt és pitvarlebegést mérséklő voltát állapította meg [31].

Ezt alátámasztó állatkísérletes megfigyelés is ismert. Diabetésre hajlamos db/db egértörzsön a pitvarfibrillá-

ció-hajlamot, a pitvarizomzat és az atrioventricularis csomó effektív refrakter idejét mérve azt találták, hogy GLP1RA – liraglutid – adása csökkentette a pitvarfibrilláció megjelenését, és gátolta a pitvari ‘remodelinget’ is [31].

A GLP1RA-k szerkezetük és hatástani sajátosságai alapján ismert módon heterogén csoportot képeznek. Ez utóbbi tekintetében az a meghatározó, hogy elsődlegesen az étkezés utáni vércukorszintet csökkentik-e – korábbi, de jól orientáló volta folytán ma is használatos elnevezéssel prandialis típusú készítmények (exenatid naponta kétszer, lixiszenatid) –, vagy alkalmazásuk az éhomi és az étkezések közötti vércukorszintre is hat. Ez utóbbiak a nem prandialis szerek, amelyeket naponta egyszer (ilyen a közepes hatástartamú liraglutid) vagy heti egy alkalommal kell adagolni (hosszú hatású változatok: exenatid hetente egyszer, albi-, dula-, szemaglutid sc. adandó változata, efpeglenatid). Forgalomba került a szemaglutid orális változata is, amelyet naponta kell bevenni, de hatástani sajátosságai megegyeznek az sc. adandó változatéival [20, 32, 33].

A teljesség kedvéért említjük meg, hogy az albiglutidot a forgalmazó – részleteiben a nyilvánosság számára nem indokolt – üzletpolitikai megfontolásból időközben visszavonta, az efpeglenatid pedig hazánkban eddig nem került forgalomba.

A GLP1-receptor-agonisták cardio- és neuroprotectív szerepét megerősítő klinikai vizsgálatok

A cardiovascularis szövődményekre gyakorolt hatás, illetve a molekula potenciális cardiovascularis kockázatának vizsgálata minden, újonnan gyógyszerként forgalomba állítani kívánt hatóanyag kiemelt kérdése. Ennek tisztázását szolgálják a „kemény végpontú”, kifejezetten a cardiovascularis kimenetelt elemző vizsgálatok (CVOT), amelyekben kontrollcsoportként a vizsgálatok többségében placebo-t kapó betegek szerepelnek. A jelenleg forgalomban lévő GLP1RA-k CVOT-it a 3. táblázatban foglaltuk össze [34–46]. E vizsgálatokban az elsődleges végpont a legtöbb esetben a nagy cardiovascularis események (MACE: major cardiovascular events) összetett, úgynevezett kompozit végpontja: a cardiovascularis halálozás, a nem halálos szívinfarktus és a nem halálos stroke együttese (úgynevezett 3 pontos MACE-érték).

Egy-egy CVOT-ban a fentiek kiegészültek az instabil angina pectoris miatt szükségessé vált kórházi beutalással. Ezekben a vizsgálatokban ezért 4 pontos MACE-érték szerepelt a vizsgálat elsődleges végpontjaként.

A CVOT-kben az elsődleges végpont mellett – annak teljesülése esetén – előre meghatározott másodlagos végpontokat is külön-külön elemeznek [34, 44]. Közéjük tartozik a nem halálos stroke előfordulásának alakulása is. Ennek szignifikáns mértékű csökkenését igazolták

3. táblázat | A cardiovascularis végpontú GLP1RA-vizsgálatok legfontosabb paraméterei. Az eredmények közül kiemelve az elsődleges és nem halálos stroke végpontok közül szignifikáns értékek [34–46]

	AMPLITU-DE-O	ELIXA	EXSCEL	FREEDOM	HARMONY	LEADER	PIONEER 6	REWIND	SUSTAIN-6
Vizsgálati készítmény	Efpeglenatid 4 mg vs. 6 mg vs. placebo hetente 1× sc.	Lixiszenatid 20 µg vs. placebo naponta 1× sc.	Exenatid 2 mg vs. placebo hetente 1× sc.	Exenatid vs. placebo folyamatos sc. infúzióban	Albiglutid 30 mg vs. placebo hetente 1× sc.	Liraglutid 1,8 mg vs. placebo naponta 1× sc.	Szemaglutid 14 mg vs. placebo naponta 1× per os	Dulaglutid 1,5 mg vs. placebo hetente 1× sc.	Szemaglutid 0,5 mg vs. 1 mg vs. placebo hetente 1× sc.
Elsődleges végpont	3 pontos MACE	4 pontos MACE	3 pontos MACE	4 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE
HR (95% CI)	0,73 (0,58–0,92)	1,02 (0,89–1,17)	0,91 (0,83–1,00)	1,21 (0,90–1,63)	0,78 (0,68–0,90)	0,87 (0,78–0,97)	0,79 (0,57–1,11)	0,88 (0,79–0,99)	0,74 (0,58–0,95)
Cardiovascularis halálozás; HR (95% CI)	0,72 (0,50–1,03)	0,98 (0,78–1,22)	0,88 (0,76–0,97)	1,22 (0,70–2,12)	0,93 (0,73–1,19)	0,78 (0,66–0,93)	0,49 (0,27–0,92)	0,91 (0,78–1,06)	0,98 (0,65–1,48)
Nem halálos szívinfarktus; HR (95% CI)	0,75 (0,54–1,05)	1,03 (0,87–1,22)	0,97 (0,85–1,10)	1,33 (0,82–2,17)	0,75 (0,61–0,90)	0,86 (0,73–1,00)	1,18 (0,73–1,90)	0,96 (0,79–1,15)	0,74 (0,51–1,08)
Nem halálos stroke; HR (95% CI)	0,74 (0,47–1,17)	1,12 (0,79–1,58)	0,85 (0,70–1,03)	1,00 (0,56–1,79)	0,86 (0,66–1,14)	0,86 (0,71–1,06)	0,74 (0,35–1,57)	0,76 (0,62–0,94)	0,61 (0,38–0,99)
Követési idő (évek)	1,81	2,08	3,2	1,33	1,5	3,8	1,33	5,4	2,1
A bevont betegek száma	Efpeglenatid n = 2717* Placebo n = 1359	Lixiszenatid n = 3034 Placebo n = 3034	Exenatid h.c. n = 7356 Placebo n = 7396	Exenatid n = 2075 Placebo n = 2081	Albiglutid n = 4731 Placebo n = 4732	Liraglutid n = 4668 Placebo n = 4672	Szemaglutid n = 1591 Placebo n = 1592	Dulaglutid n = 4949 Placebo n = 4952	Szemaglutid n = 1648 Placebo n = 1649

CI = megbízhatósági tartomány; GLP1RA = glükagonszerűpeptid-1-receptor-agonista; HR = esélyhányados; MACE = elsődleges kompozit végpont (ld. a szövegben); n = a vizsgálatba egyes karokon bevont személyek száma

*Az efpeglenatid két dózist kapók együttes száma

a dulaglutiddal folytatott REWIND [38, 42], valamint a szemaglutiddal indított SUSTAIN-6 vizsgálatokban [44].

A dulaglutid és a stroke-rizikó

A REWIND-vizsgálatban 9901, T2DM-es beteget randomizáltak 1 : 1 arányban heti egyszeri dulaglutid- (1,5 mg sc.), illetve placeboágra [38]. A bevont betegek 31%-ának volt megelőző cardiovascularis betegsége, míg 69%-uk esetében több cardiovascularis rizikófaktor fennállása volt igazolható.

A primer végpont, azaz a 3 pontos MACE-érték relatív kockázata a kontrollcsoportéhoz képest 12%-kal csökkent (HR: 0,88 [95% CI, 0,79–0,99]). A nem halálos stroke 24%-kal volt alacsonyabb (HR: 0,76 [95% CI, 0,61–0,95]) a dulaglutid mellett [42]. A halálos és a nem halálos stroke relatív kockázata együttesen szintén mintegy 24%-kal volt kedvezőbb (HR: 0,76 [95% CI, 0,62–0,94]), de önmagában a halálos stroke tekintetében nem volt kimutatható szignifikáns különbség.

Ennek hátterében az alacsony esetszám (26 esemény a dulaglutid- és 33 a placeboágra) szerepe valószínűsíthető [38, 42, 43].

A szemaglutid és a stroke-rizikó

A SUSTAIN-6-vizsgálatba 3297, T2DM-es beteget vontak be, akiket heti egyszeri sc. 0,5 vagy 1 mg szemaglutid-, illetve placeboágra randomizáltak [40, 44]. A MACE-érték 26%-kal (HR: 0,74 [95% CI, 0,58–0,95]), a nem halálos stroke 39%-kal (HR: 0,61 [95% CI, 0,38–0,99]) volt kedvezőbb. A szemaglutid két különböző dózist kapók között nem volt statisztikai erejű különbség a 3 pontos MACE és a nem halálos stroke rizikójának csökkentése tekintetében. A SUSTAIN-6-vizsgálatban sem a halálos stroke, sem a nem halálos stroke és a halálos stroke összesített végpontja nem csökkent szignifikánsan. E tekintetben azonban fontos körülmény, hogy halálos stroke mindösszesen 5 alkalommal fordult elő.

A szemaglutid orális formájával is indult cardiovascularis végpontú tanulmány (PIONEER-6), azonban

a MACE-érték kedvező tendenciájú változása itt nem érte el a szignifikancia szintjét (HR: 0,79 [95% CI, 0,57–1,11]) [36]. Megjelent a szemaglutid parenteralis és orális változatának a cardiovascularis kimenetelre gyakorolt hatását elemző tanulmány is, amely a SUSTAIN-6 és a PIONEER-6 vizsgálatok adatait dolgozta fel. Az összevont adatok alapján a kontrollcsoporthoz képest a 3 pontos MACE-érték 24%-kal bizonyult kedvezőbbnek (HR: 0,76 [95% CI, 0,62–0,92]), míg a nem halálos stroke relatív kockázata 35%-kal csökkent (HR: 0,65 [95% CI, 0,43–0,97]) [44].

A GLP1-receptor-agonisták stroke-előfordulásra gyakorolt hatását vizsgáló metaanalízisek

Több metaanalízis tűzte ki célul a GLP1RA-k potenciális neuroprotectív szerepének, a stroke-kockázatra gyakorolt hatásának vizsgálatát [43, 45–47]. Ezek egyike már befejezett CVOT-tanulmányokat elemzett [45].

Az elemzés a már említett REWIND, SUSTAIN-6 és PIONEER-6 mellett a LEADER, a HARMONY, az AMPLITUDE-O, az EXSCEL, valamint az ELIXA tanulmányokat értékelte, több mint 60 000 vizsgált személy adatainak feldolgozásával. Említést érdemel, hogy az utolsóként említett vizsgálatban – a többitől eltérően – rövid hatású GLP1RA (lixisenatid) szerepelt [45]. A feldolgozás azt igazolta, hogy az összes tanulmányt figyelembe véve a MACE-kockázat 14%-kal csökkent (HR: 0,86, [95% CI, 0,80–0,93]). A nem halálos stroke esélyhányadosa a kontrollcsoportokéhoz képest 16%-kal

(HR: 0,76 [95% CI, 0,76–0,93]), a halálos stroke összetett végpontja pedig 17%-kal (HR: 0,83 [95% CI, 0,76–0,92]) mérséklődött. A halálos stroke kockázatának csökkenése nem érte el a szignifikanciaszintet (HR: 0,80 [95% CI, 0,63–1,03]).

Egy másik, utóbb megjelent dolgozatban a fenti 8 CVOT mellett összesen 28 RCT-t és ezeken belül összesen 74 148 T2DM-es beteg adatát elemezték [46]. Az ischaemiás stroke előfordulásával kapcsolatos adat 12 RCT-ben állt rendelkezésre, ezekben a relatív kockázat 27%-os csökkenése igazolódott GLP1RA-k alkalmazása mellett (HR: 0,73 [95% CI, 0,60–0,89]). Az ischaemiás stroke és a TIA együttes végpontjáról 16 RCT szolgáltatott adatot. E tekintetben a placebót kapó kontrollcsoportokhoz képest a relatív kockázat 24%-os csökkenését találták (HR: 0,76 [95% CI, 0,65–0,90]). A vérzéses stroke-kal kapcsolatban mindössze 3 RCT-ben találtak adatot. E tekintetben a GLP1RA-k kockázatcsökkentő hatása nem volt igazolható (HR: 0,92 [95% CI, 0,51–1,64]) [47].

A teljesség kedvéért megemlítjük, hogy a GLP1RA-k eredményesen alkalmazhatók az elhízás kezelésére is [48]. Két készítményt – a liraglutidnak (Saxenda) és a szemaglutidnak (Wegovy) a glykaemiás kontroll céljából alkalmazottnál nagyobb hatóanyag-tartalmú változatát – kifejezetten az elhízás kezelésére törzskönyveztek. E kérdéskör részletes kifejtése meghaladja munkánk terjedelmi lehetőségeit. A hazánkban jelenleg elérhető GLP1RA-készítmény-változatokat a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat

A Magyarországon forgalmazott GLP1RA-k a hatóanyag, a készítménynév, a kiszerezés és a jelenlegi elérhetőség alapján. Az efpeglenatid és az albiglutid Magyarországon nem volt soha forgalomban, ezért nem szerepelnek a táblázatban. A GLP1RA-k és a bázisinzulin fix kombinációs készítményei, az iDegLira (degludek + liraglutid) XULTOPHY néven, illetve az iGlarLixi (glargin + lixiszenatid) SULIQUA néven forgalomban vannak, a táblázatban nem szerepelnek. Nem szerepel a szemaglutidnak az elhízás kezelésére törzskönyvezett, 2,4 mg hatóanyag-tartalmú, nálunk nem forgalmazott változata, a WEGOWY sem

Hatóanyag	A készítmény gyári neve	Kiszerezés (a RYBELSUS kivételével valamennyi <i>subcutan</i> adagolású)	Jelenlegi elérhetőség a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő alapján
Dulaglutid	TRULICITY	0,75 és 1,5 mg	Korlátozottan elérhető*
Exenatid naponta kétszer**	BYETTA	5 és 10 µg	Jelenleg nincs forgalomban ^{oo}
Exenatid hetente egyszer***	BYDUREON	2 mg por és oldószer	Jelenleg nincs forgalomban ^{oo}
Liraglutid	SAXENDA ^o	6 mg/ml	Forgalomban van ^{ooo}
Liraglutid	VICTOZA	6 mg/ml	Ellátási hiány
Lixisenatid	LYXUMIA	10 és 20 µg	Jelenleg nincs forgalomban ^{oo}
Szemaglutid	OZEMPIC	0,25, 0,5 és 1 mg	Időszakos ellátási hiány, a 0,25 mg-os dózisú készítmény forgalmazását ideiglenesen a gyártó korlátozta
Szemaglutid	RYBELSUS	3, 7 és 14 mg <i>per os</i>	Forgalomban van

^o = csak az elhízás kezelésére törzskönyvezett; ^{oo} = a gyógyszerlistán szerepel, de forgalmazása szünetel; ^{ooo} = egészségbiztosítói támogatással nem rendelhető; GLP1RA = glükagon-szerűpeptid-1-receptor-agonista

*Gyártási okok miatt időszakos ellátási hiány áll fenn

**Nemzetközi neve exenatide quaque daily (q. d.)

***Nemzetközi neve exenatide once weekly (o. w.)

Megfontolások a klinikai gyakorlat számára

A hatályos klinikai irányelvek az elérhető legkedvezőbb glykaemiás kontroll mellett a T2DM vércukorcsökkentő kezelésében a cardiovascularis – és a jelen munkánkban nem tárgyalt – renalis kockázat csökkentését tekintik meghatározó szempontnak. Az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) megújított közös irányelve alapján, ha nem áll fenn anyagcserekrízis, illetve súlyos katabolikus állapot, akkor a T2DM kezdő terápiáját a rizikófaktorokhoz, a társbetegségekhez kell igazítani [49]. Eszerint ha az atheroscleroticus betegségek kockázatának csökkentése az elsődleges kezelési cél, SGLT2-gátlók vagy GLP1RA-k egyaránt választhatók. Ha azonban szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség áll fenn, SGLT2-gátló preferálása javasolt. Ha a kiindulási HbA_{1c} >1,5%-kal az individuális célérték feletti, már kezdő terápiaként is kombinált kezelés javasolt.

A Magyar Diabetes Társaság megújított kezelési irányelve aránytalanul fogalmaz. Megtartja – ellenjavallat, intolerancia hiányában – a metformin első antidiabetikumként történő alkalmazását (életmódkezeléssel együtt), a kívánt glykaemiás kontroll elmaradása esetén azonban a terápia kiegészítésekor a fenti szempontok elsődleges figyelembevételét javasolja [50]. Az ADA évente megújított kezelési irányelve [51], valamint az Amerikai Szívgyógyász Társaság [52] a terápiás választásban a hangsúlyokat némileg máshová teszi, de fő vonalaiban az előzőekkel egyezik.

A GLP1RA-k cardiovascularis prevencióval kapcsolatos javallatai ez idő szerint nem egységesek. Míg a dulaglutid primer és szekunder cardiovascularis prevencióra egyaránt indikált T2DM-es betegek körében, az sc. adott szemaglutid és a liraglutid esetében a szekunder cardiovascularis prevenció tekintetében rendelkezünk meggyőző adatokkal [52, 53].

Az SGLT2-gátlók és a GLP1RA-k stroke-prevencióval kapcsolatos összehasonlítására az előzőekben már röviden kitértünk [5–8]. A gliptinokkal, azaz a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4)-gátlókkal történt összehasonlítás vonatkozásában is csak néhány adattal rendelkezünk. Egy 23 CVOT-t feldolgozó metaanalízis alapján a GLP1RA-k a stroke-védelem tekintetében a gliptineknél kedvezőbbnek bizonyultak, míg az SGLT2-gátlók vonatkozásában nem volt igazolható különbség [52].

A stroke-kockázat csökkentése is megjelent az újabb irányelvekben. Ilyen az Amerikai Szívgyógyász Társaság (AHA) és az Amerikai Stroke Társaság (ASA) közös útmutatása, amelynek szekunder stroke-prevenció ajánlása szerint [54] az ischaemiás stroke-on vagy TIA-n átessett diabeteses betegeknél a cukorbetegség kezelésének magában kell foglalnia a bizonyítottan kedvező cardiovascularis hatású szereket (GLP1RA, SGLT2-gátlók). A teljesség kedvéért megjegyezzük, hogy az ajánlás e szerekekkel együtt a tiazolidindionokat is felsorolja, s bár mind több adat szól újraalkalmazásuk indokolt volta

mellett [55], a hazai és a nemzetközi gyakorlatban is háttérbe szorultak.

A rendelkezésre álló adatok azt támasztják alá, hogy mind a T1DM, mind a T2DM jelentős kockázatot képvisel a stroke tekintetében. Minthogy az új, innovatív gyógyszer csoportok – közöttük a GLP1RA-k – kedvező hatását mind több, klinikailag is megerősíthető megfigyelés támasztja alá, alkalmazásuk cardiorenalis előnye mellett a stroke-előfordulást csökkentő természetük is indokolja korai és minél szélesebb körű bevezetésüket.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: W. G.: A koncepció kidolgozása, a szöveg egy részének írása, a végleges változat elkészítése. F. A.: A szöveg egy részének írása, irodalomkutatás. K. J. T.: A szöveg egy részének készítése, irodalomkutatás. D. T.: Irodalomkutatás, táblázatkészítés. S. L.: Irodalomkutatás, a szöveg egy részének készítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek a kézirat elkészítésével kapcsolatban anyagi érdekltségük nem volt.

Irodalom

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators: Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021; 20: 795–820.
- [2] Feigin VJ, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO) global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke* 2022; 17: 18–29. Erratum: *Int J Stroke* 2022; 17: 478.
- [3] Szócs I, Bereczki D, Belicza É. Results of stroke care in Hungary in the frame of international comparison. [A stroke-ellátás hazai eredményei a nemzetközi adatok tükrében.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1635–1641. [Hungarian]
- [4] Hungarian Central Statistics Office. Deaths by most common causes of death and gender. [Központi Statisztikai Hivatal. 22.1.1.10. Halálozások a leggyakoribb halálokok és nem szerint.] Available from: https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0010.html [accessed: 8 Feb, 2024]. [Hungarian]
- [5] Chang SN, Chen JJ, Huang PS, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor prevents stroke in patients with diabetes and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12: e027764.
- [6] Tsai WH, Chuang SM, Liu SCH, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11: 15364.
- [7] Tsai PC, Chuang WJ, Ko AM, et al. Neutral effects of SGLT-2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 57.
- [8] Goldenberg RM, Cheng AY, Fitzpatrick T, et al. Benefits of GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists for stroke reduction in type 2 diabetes: a call to action for neurologists. *Stroke* 2022; 53: 1813–1822.
- [9] Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci.* 2016; 351: 380–386.

- [10] Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, et al. Diabetes and stroke: what are the connections? *J Stroke* 2023; 25: 26–38.
- [11] Zhu J, Jiang Y. Editorial: The role of diabetes in the pathophysiology and prognosis of ischemic stroke. *Front Endocrinol.* 2023; 14: 1207537.
- [12] Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes. *The Nurses' Health Study.* *Diabetes Care* 2007; 30: 1730–1735.
- [13] Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006, 29: 798–804.
- [14] Zhiang L, Li X, Wolfe CD, et al. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2021; 55: 427–435.
- [15] Winkler G. Real and misinterpretation of insulin resistance in the clinical practice. [Az inzulinrezisztencia valós és téves értelmezése a klinikai gyakorlatban.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1088–1093. [Hungarian]
- [16] Voeks JH, McClure LA, Go RC, et al. Regional differences in diabetes as a possible contributor to the geographic disparity in stroke mortality. The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *Stroke* 2008; 39: 1675–1680.
- [17] Liao CC, Shih CC, Yeh CC, et al. Impact of diabetes on stroke risk and outcomes. Two nationwide retrospective cohort studies. *Medicine* 2015; 94: e2282.
- [18] Mulvihill EE. Regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism by the proglucagon-derived peptides, glucagon like peptide-1 and glucagon like peptide 2. *Curr Opin Lipidol.* 2018; 29: 95–103.
- [19] Kim YK, Song J. Potential of glucagon-like peptide 1 as a regulator of impaired cholesterol metabolism in brain. *Adv Nutr.* 2020; 11: 1686–1695.
- [20] Vergès B, Abovans V, Angoulvant D, et al. Protection against stroke with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a comprehensive review of potential mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 242.
- [21] Li Y, Gong M. Analysis of the neuroprotective effect of GLP 1 receptor agonist peptide on cerebral ischemia reperfusion injury by quantitative proteomics mass spectrometry. *Brain Behav.* 2021; 11: e02190.
- [22] Khat DZ, Husain M. Molecular mechanisms underlying the cardiovascular benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep.* 2018; 18: 45.
- [23] Ryder RE, DeFronzo RA. Diabetes medications with cardiovascular protection after HARMONY outcomes and DECLARE-TIMI 58: could metformin, pioglitazone, SGLT2 inhibitors and long-acting GLP-1 receptor agonists complement each other to save lives by different mechanisms? *Br J Diabetes* 2019; 19: 1–5.
- [24] Puglisi S, Rossini A, Poli R, et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on renin-angiotensin-aldosterone system. *Front Endocrinol.* 2021, 12: 738848.
- [25] Winkler G. Complementary and additive effects – pathobiological background of the cardiorenal benefits of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors. [Komplementer és additív hatások – a GLP-1 receptoragonisták és az SGLT-2 gátlók cardiorenális előnyeinek patobiokémiai háttere.] *Diabetol Hung.* 2021; 29: 279–287. [Hungarian]
- [26] Wu S, Lu W, Chen Z, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr.* 2022; 14: 195.
- [27] Ishibashi T, Morita S, Furuta H, et al. Renoprotective potential of concomitant medication with SGLT2 inhibitors and renin-angiotensin system inhibitors in diabetic nephropathy without albuminuria: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023; 13: 16373.
- [28] Sharma A, Verma S. Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2020; 44: 93–102.
- [29] Dutzmann J, Bode LM, Kalies K, et al. Empagliflozin prevents neointima formation by impairing smooth muscle cell proliferation and accelerating endothelial regeneration. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 956041.
- [30] Shi W, Zhang W, Zhang D, et al. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: a network meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2021; 18: 1090–1096.
- [31] Bohne LJ, Jensen HJ, Dorey T, et al. Glucagon-like peptide-1 protects against atrial fibrillation and atrial remodeling in type 2 diabetic mice. *JACC Basic Transl Sci.* 2023; 8: 922–936.
- [32] Rolek B, Haber M, Gajewska M, et al. SGLT2 inhibitors vs. GLP-1 agonists to treat the heart, the kidneys and the brain. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10: 322.
- [33] Winkler G. GLP1 receptor agonists in the therapy of type 2 diabetes. [GLP1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabetes vércukorszökkentő kezelésében.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1144–1151. [Hungarian]
- [34] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2247–2257.
- [35] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1228–1239.
- [36] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381: 841–851.
- [37] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385: 896–907.
- [38] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130.
- [39] Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, et al. Harmony outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus – rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2018, 203: 30–38.
- [40] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834–1844.
- [41] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311–322.
- [42] Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 106–114.
- [43] Goldenberg RM, Cheng AY, Fitzpatrick T, et al. Benefits of GLP-1 (glucagon-like peptide 1) receptor agonists for stroke reduction in type 2 diabetes: a call to action for neurologists. *Stroke* 2022; 53: 1813–1822.
- [44] Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 442–451.
- [45] Wei J, Yang B, Wang R, et al. Risk of stroke and retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: an eight RCTs meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1007980.
- [46] Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, et al. GLP-1 receptor agonists and risk of adverse cerebrovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108: 1806–1812.

- [47] Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and prevention of stroke. Systematic review of cardiovascular outcome trials with meta-analysis. *Stroke* 2020, 51: 666–669.
- [48] Wang JY, Wang QW, Yang XY, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: role as a promising approach. *Front Endocrinol.* 2023; 14: 1085799.
- [49] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, 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: 2753–2786.
- [50] Bedros JR, Jermendy Gy, Gaál Zs, et al. On the diagnosis, anti-diabetic therapy and care of adult patients with diabetes mellitus. [Jermendy Gy. (ed.) A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. (Klinikai egészségügyi szakmai irányelv, 002243.)] *Diabetol Hung.* 2023; 31(5): 331–444. [Hungarian]
- [51] American Diabetes Association, Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S125–S143.
- [52] Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3227–3337.
- [53] Giugliano D, Longo M, Signoriello S, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 42.
- [54] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021, 52: e364–e467. Erratum: *Stroke* 2021; 52: e483–e484.
- [55] Pokoly B, Somogyi A. Rediscovery of pioglitazone. [A pioglitazon újrafelfedezése.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1012–1019. [Hungarian]

(Winkler Gábor dr.,
 Budapest, Diós árok 1–3., 1125
 e-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu)

„A gonosz diadalához csak annyi kell, hogy a jók tétlenek maradjanak.”
 (Edmund Burke, 1729–1797.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)