

A kardiometabolikus rizikó csökkentésének fontossága 2-es típusú cukorbetegségben

Kempler Péter dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes mellitus
- GLP-1-receptoragonisták
- kardiometabolikus kockázat
- multifaktoriális kockázatcsökkentés
- szemaglutid

Összefoglalás

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok az első lépést jelentik a 2-es típusú diabetesz leggyakoribb haláloka, a kardiovaszkuláris történések felé vezető úton. A 2-es típusú cukorbetegség kardiovaszkuláris betegsége leggyakrabban, az esetek mintegy 85–90%-ában atherosclerotikus természetű. A diabetesz mintegy kétszeresére növeli a koszorúérbetegség és a stroke előfordulását. Férfiakhoz képest nőkben a cukorbetegségből adódó halálozási kockázat lényegesen magasabb. A Whitehall II vizsgálat adatai szerint a kardiometabolikus rizikófaktorok szerepe már prediabetesben is meghatározó. A multifaktoriális intervenció, amelynek klasszikus példáját a STENO-2 vizsgálat szolgáltatta, 8 évvel hosszabb túlélést biztosított az intenzív ág betegei számára a hagyományosan kezelt betegekhez képest. Ugyanakkor a rizikófaktorok optimális kezelése ellenére 2-es típusú cukorbetegségben továbbra is fennáll egy reziduális kockázat, amelynek kóroki tényezőjeként elsősorban a krónikus szubklinikus gyulladás szerepel. Az új, innovatív antidiabetikumok sorába tartozó GLP-1-receptoragonisták, elsősorban a szemaglutid, vércukorcsökkentő hatásukon kívül a klasszikus rizikófaktorok, valamint a gyulladás csökkentése révén is csökkenthetik a kardiometabolikus rizikót 2-es típusú cukorbetegségben.

Key words

- cardiometabolic risk
- GLP-1 receptor agonists
- multifactorial risk reduction
- semaglutid
- type 2 diabetes mellitus

The importance of cardiometabolic risk reduction in type 2 diabetes mellitus

Cardiovascular risk factors represent the first step towards cardiovascular events, the most frequent cause of death related to type 2 diabetes mellitus. In 85–90% of cases, cardiovascular disease among type 2 diabetic patients is of atherosclerotic origin. The presence of diabetes doubles the risk of coronary heart disease and stroke. The mortality risk associated with diabetes mellitus is significantly higher in women. According to results of the Whitehall II trial, cardiometabolic risk factors already have a defining role in the stage of praedabetes. The STENO-2 trial provided the classical example of multifactorial intervention that ensured a longevity increase of 8 years for patients in the intensive group, compared to those treated conventionally. Despite optimal treatment of risk factors, there is still a residual risk among type 2 diabetes patients, mainly due to chronic subclinical inflammation. GLP-1 receptor agonists, the new innovative antidiabetic drugs, most importantly semaglutide, may decrease cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients by reducing traditional risk factors and inflammation, beside their robust effect on glycaemic control.

„A cukorbetegség korai halálozással jár, és magas vércukor-értékekkel társul” – Miles Fisher fenti mondata 1996-ban az Európai Diabetes Társaság kongresszusán hangzott el, azóta is sokszor idézzük. Az American Heart Association 1999-ben kiadott egy tudományos állásfoglalást, amelyben úgy fogalmaztak, hogy a „diabétesz egy kardiovaszkuláris betegség”.¹ Ebben a formában talán túlzónak tűnik a megállapítás, ugyanakkor ráirányította a figyelmet a cukorbeteg, különösképp a 2-es típusú diabéteszes betegek fokozott kardiovaszkuláris kockázatára. Ezt a felvetést igazolta az a trend, miszerint az utóbbi években a klasszikus glükocentrikus kezelési stratégia mellé felzárkózott a kardiocentrikus terápiás megközelítés is.

A diabétesz és a kardiovaszkuláris morbiditás összefüggését igazoló első komolyabb evidencia a Framingham-tanulmányból származott, amely alapvizsgálatnak tekinthető ebben a témában. Framingham város lakosságának 20 éves követése után a diabéteszes betegek körében a kardiovaszkuláris morbiditás 2–5-szörös emelkedését tapasztalták a nem diabéteszes kortársakhoz képest.^{2,3} Az észlelteket számos későbbi adat megerősítette. Egy 97 prospektív vizsgálat 820900 diabéteszes betegnek bevonásával készült metaanalízisben a cukorbeteg

körében 2,3-szor magasabb volt a CV halálozás és 1,8-szor magasabb az összhála-lozás, a diabéteszben nem szenvedők adataival összehasonlítva. Ugyanezen adatokat másképp interpretálva rámutattak, hogy egy 50 éves cukorbetegbeteg átlagosan 6 évvel korábban hal meg, mint egy ugyanazon életkorú nem diabéteszes egyén, továbbá a többlethalálozás közel 60%-áért a kardiovaszkuláris halál fokozott előfordulása felelős.⁴

A „KETYEGŐ ÓRA” HIPOTÉZIS

Fontos kérdés, mikortól kezd emelkedni a kardiovaszkuláris kockázat. A United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1991-ben közzétett eredményei rámutattak, hogy a 2-es típusú cukorbeteg betegek mintegy felénél már a diagnózis felállításának idején fennáll valamilyen mértékű vaszkuláris károsodásra, nagyobb részt makrovaszkuláris lézióra utaló jel.⁵

Ezt az elgondolást a San Antonio Heart Study adatainak elemzése során vetették fel Haffner és munkatársai.⁶ A vizsgálatban 614, kezdetben nem cukorbeteg spanyol ajkú amerikai lakos kórtörténetét követték 8 éven át.

Azokban a betegekben manifesztálódott a követés alatt cukorbetegség (összesen a résztvevők 7%-a), akik kezdetben is magasabb össz- és LDL-koleszterin-, triglicerid-, inzulin-, éhomi és 2 órás glükózszinttel rendelkeztek, valamint testtömegindexük és vérnyomásuk is a nem diabéteszes csoport átlaga felett volt. A különbségek megmaradtak az elhízásra és a glikémiás markerekre történt illesztést követően is, ugyanakkor az éhomi inzulinkoncentráció jelenléte statisztikailag megszüntette a csoportok közti differenciát. Ráadásul, ha az elemzésekből kivettük azokat a betegeket, akiknek kezdetben csökkent cukortoleranciájuk volt (a résztvevők 17%-a), a későbbiekben diabéteszes betegek atherogen kardiovaszkuláris rizikómintázata még nyilvánvalóbb volt. Összefoglalva tehát azokban a személyekben alakult ki jóval nagyobb eséllyel manifeszt cukorbetegség, akik a vizsgálat kezdetén ugyan nem voltak cukorbeteg, de a klasszikus értelemben vett atherogen kardiovaszkuláris rizikómintázattal rendelkeztek. Ebből következhet a már említett fenti elgondolás, mely szerint a különböző makrovaszkuláris szövődmények a cukorbetegség diagnózisát megelőzően bár klinikailag még nem manifesztálódtak, szöveti szinten már jelen vannak – azaz amíg a mikrovaszkuláris szövődmények esetében csak a cukorbetegség megjelenésekor „kezdődik a visszaszámolás”, a makrovaszkuláris szövődmények tekintetében az „óra ekkor már rég ketyeg”.

Megjegyzendő ugyanakkor, hogy mikrovaszkuláris elterések már prediabetesben kimutathatók, ezt saját munkacsoportunk vizsgálatai is igazolták.^{7,8}

A WHITEHALL II VIZSGÁLAT TANULSÁGAI

Vistisen és munkatársai a kardiovaszkuláris betegségek és a halálozás előfordulását a prediabetes különböző kritériumainak függvényében a Whitehall II vizsgálat keretében elemezték.⁹ A Whitehall II kohorsz esetében 5427, a vizsgálat kezdetén diabéteszben vagy prediabetesben nem szenvedő egyént – angol köztisztviselőket – követtek, átlagosan 11,5 éven keresztül. Megjegyzendő, hogy a Whitehall II tanulmány adataiból már számos további értékes közlemény született: a 2-es típusú diabetes mellitus kórfejlődését hosszú éveken keresztül sematikus ábrák segítségével jellemeztük. *Tabák Ádám* és munkatársai

munkája alapján a megfigyelési időszak során az éhomi vércukorszint, a posztprandiális vércukor, az inzulinérzékenység és az inzulinszekréció folyamatos követése révén immáron valódi, mért értékek állnak rendelkezésünkre, így ténylegesen összehasonlíthatóvá váltak azon betegek értékei, akikben cukorbetegség alakult ki, illetve anyagcsere-egészségesek maradtak.¹⁰ Vistisen és munkatársai munkája szerint a prediabetest a WHO International Expert Committee kritériumai szerint definiálva (éhomi vércukor: 6,1–6,9 mmol/l, HbA_{1c}: 6,0–6,4%) a 11,5 éves követés során 628 egyénben (11,6%) alakult ki prediabetes. Az ADA kritériumai szerint (éhomi vércukor: 5,6–6,9 mmol/l, HbA_{1c}: 5,7–6,4%) prediabetes a megfigyelés során 1996 egyénben (36,8%) igazolódott. A 4730 beteg esetében a 2 órás posztprandiális vércukorérték is meghatározásra került, ez alapján 663 beteg (14%) esetében igazolódott prediabetes.

A major kardiovaszkuláris események (fatális és nem fatális kimenetű kardiovaszkuláris történések + összehalálozás) incidenciája prediabetesben 54, illetve 37%-kal volt magasabb az anyagcsere-egészséges egyénekhez viszonyítva, a WHO-IEC, illetve az ADA kritériumait figyelembe véve ($p < 0,001$). A hiperglikémiához csatlakozó kardiometabolikus rizikófaktorokra történő korrekciót követően ugyanakkor a szignifikancia eltűnt ($p \geq 0,111$). A prediabetest a HbA_{1c}-kritériumok alapján diagnosztizálva (vs. éhomi és posztprandiális vércukor alapján) a kardiovaszkuláris történések és halálozások incidenciája kétszeres volt, mind a WHO-IEC, mind pedig az ADA kritériumainak megfelelően. Az egyéb rizikófaktorokra történő korrekciónak megfelelően a szignifikáns összefüggés ugyanakkor a HbA_{1c} alapján történt prediabetes-diagnózis esetében is trend jellegűre mérséklődött ($p \geq 0,055$).

A szerzők összességében arra a következtetésre jutottak, hogy a prediabetes HbA_{1c} alapján történő kimutatása esetében a prognózis kedvezőtlenebb, mint az éhomi vagy a posztprandiális vércukorértékek alapján felállított diagnózis esetében.

A prediabetes kedvezőtlen prognózisa ugyanakkor meghatározó módon a hiperglikémiához csatlakozó egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok következménye. A hátterben tehát a túlsúly, illetve elhízás, különösen a viscerális elhízás következtében kialakuló, már a prediabetes stádiumában halmozottan előforduló kardiovaszkuláris

rizikófaktorok állnak. Ezt az állapotot metabolikus szindróma néven először Reaven írta le, bár érdekes módon az általa vizsgált betegek nem voltak elhízottak.¹¹ Bár az összetevőket illetően időről időre változtak a nézetek, alapvetően az elhízás, a dysglykaemia (ezen belül elsősorban a posztprandiális hiperglikémia), a jellegzetes atherogen dyslipidaemia (magas triglicerid, alacsony HDL-koleszterin, small dense LDL fokozott részaránya), a hipertónia és a krónikus szubklinikus gyulladás a meghatározó tényezők.

KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS

Gupta és munkatársai 5339 Indiában élő, a középosztályhoz tartozó személyben vizsgálták a diabetesz prevalenciáját, továbbá a cukorbetegség körében a hipertónia, a hypercholesterinaemia, az alacsony HDL-koleszterinszint, a hypertriglyceridaemia és a dohányzás előfordulását.¹² A diabetesz prevalenciája 15,7%, az emelkedett éhomi vércukor (IFG) prevalenciája 17,8% volt. A cukorbetegség 27,6%-ában a kórkép korábban nem volt ismert. Gyógyszeres kezelésben a cukorbetegség 54,1%-a részesült és az éhomi vércukorértékek alapján a kezelés a betegek 39,6%-ában volt megfelelő. A diabeteszesek körében a diabeteszben nem szenvedőkkel összehasonlítva gyakoribb volt a hipertónia (73,1% vs. 26,5%), a hypercholesterinaemia (41,4% vs. 14,7%), a hypertriglyceridaemia (71% vs. 30,2%), az alacsony HDL-koleszterinszint (78,5% vs. 37,1%) és a dohányzás (26,6% vs. 14,4%). Gupta és munkatársai eredményei szerint¹² gyakori a fel nem ismert diabetes mellitus, a cukorbetegség körében pedig különösen gyakoribb a klasszikus kardiiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása, és ezek halmozódása.

Wright és munkatársai a CPRD GOLD (Clinical Practice Research Datalink) és a SCI-Diabetes dataset (Scottish Care Information Diabetes) adatainak felhasználásával retrospektív kohorszvizsgálatot végeztek, aminek során Nagy-Britanniában dolgozó, háziorvosok által kezelt 2-es típusú cukorbetegség rizikófaktorait, valamint kórházi észleléseit és halálozását elemezték.¹³ A CPRD keretén belül 101749, 2-es típusú diabeteszben szenvedő beteg és 378938, diabeteszben nem szenvedő kontrollszemély,

az SCI-Diabetes keretén belül 330892, 2-es típusú diabeteszben szenvedő beteg 2006 és 2015 közötti adatait elemezték. Az elemzés során a következő rizikófaktorértékeket tekintették optimálisan ellenőrzöttnek: összkoleszterin ≤ 4 mmol/l, triglicerid $\leq 1,7$ mmol/l, $HbA_{1c} \leq 7,0\%$, szisztolés vérnyomásérték < 140 Hgmm (nagy kardiiovaszkuláris kockázattal járó betegek esetében < 130 Hgmm), nem dohányzó beteg.

A CPRD kohorsz esetében a betegek átlagéletkora a vizsgálat kezdetén 63 év volt, kardiorenális betegség 28%-uk esetében állt fenn. Az SCI-Diabetes kohorsz megfelelő adatai 62 év, illetve 35% voltak.

A követés során a kardiiovaszkuláris történések száma a CPRD kohorsz 2-es típusú cukorbetegségeiben 27%, az ugyanezen beteganyagban a 2-es típusú diabeteszben nem szenvedőkben 19% volt. A CPRD kohorsz azon 2-es típusú cukorbetegségeiben, akik körében mind az 5 rizikófaktor kontrollja optimálisnak volt tekinthető, a diabeteszben nem szenvedőkkel összehasonlítva a kardiiovaszkuláris történések kockázata 1,21-szeres (95%-os CI: 1,12–1,29) volt. A továbbiakban a két kohorsz cukorbetegségeit összeítve értékelve azok körében, akik esetében valamennyi rizikófaktor kezelése optimális volt vs. egyik kezelése sem volt optimális, a kardiiovaszkuláris történések előfordulása 1,09-szeres volt (95%-os CI: 1,01–1,17) a kardiorenális betegségben szenvedők, ugyanakkor 1,96-szoros (95%-os CI: 1,82–2,12) az abban nem szenvedők esetében. A kardiorenális betegségben nem szenvedők fiatalabbak voltak, a rizikófaktorok kontrollja körükben gyakrabban volt szuboptimális, és ritkábban írtak fel számukra a rizikófaktorokat befolyásoló gyógyszereket.

Fang és munkatársai a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 és 2018 közötti adatai alapján publikálták az USA cukorbetegségeinek a szénhidrát-anyagcsere kontrolljára, valamint a rizikófaktorok kezelésére vonatkozó adatait a New England Journal of Medicine hasábjain.¹⁴ A 7% alatti HbA_{1c} -értéket elérő betegek aránya a 2007 és 2010 közötti időszakban 57,4% (95%-os CI: 52,9–61,8) volt, ez az érték a 2015–2018 közötti periódusra 50,5%-ra (95%-os CI: 45,8–55,3) csökkent. A cukorbetegség lipidanyagcsere-kontrollja a 2000-es évek elején számottevő mértékben, majd a 2007–2010 közötti évekhez képest a 2015–2018 közötti időszakban kissé javult: a nem HDL-koleszterin célértékét elérő

betegek aránya 52,3%-ról 55,7%-ra emelkedett. A három legfontosabb rizikófaktor közül a legmagasabb a vérnyomás célértékét (140/90 alatti értéket) elérő betegek aránya volt, ugyanakkor a célértéket elérő betegek aránya a 2011–2014, illetve a 2015–2018 közötti éveket összehasonlítva csökkent (74,2% vs. 70,4%). A szénhidrát- és lipidanyagcsere-értékek, valamint a vérnyomás egyidejű megfelelő kontrollja 2010-et követően stabilizálódott, a 2015–2018 közötti periódusban 22,2%-nak adódott. A bármilyen antidiabetikumot vagy vérnyomáscsökkentő készítményt szedő betegek aránya 2010-et követően nem változott, a statinterápiában részesülő betegek aránya 2014-et követően érte el a maximumát.

A nem megfelelően kezelt hipertóniás betegek körében 2010-et követően csökkent a kombinált antihipertenzív kezelésben részesülő betegek aránya. Az NHANES 20 éves periódusra (1999–2018) vonatkozó adatai összességében arra utalnak, hogy az időszak utolsó éveiben az USA cukorbetegai körében romlott a szénhidrátanyagcsere- és a vérnyomáskontroll, ugyanakkor javult a lipidkontroll.

KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK CUKORBETEG FÉRFIAKBAN ÉS NŐKBEN

Az obszervációs vizsgálatok már korábban felvetették, hogy férfiakhoz képest nőkben a cukorbetegségből adódó halálozási kockázat lényegesen magasabb, ugyanakkor a limitált betegszámok miatt egyéb vaszkuláris rizikófaktorok (pl. vérnyomás, vérzsírszintek, testtömegindex, dohányzás) független hatásait nem lehetett vizsgálni. Egy 2018-ban a Lancet Diabetes and Endocrinology hasábjain¹⁵ publikált, 980 793 fő adatait áttekintő metaanalízis ezen rizikófaktorok cukorbetegségtől független hatásait elemezte.

Az igen nagyszámú betegadat elemzése alapján lehetőség volt a két nem és az egyes korcsoportok adatainak analízisére is. Összesen 9,8 millió betegév adatainak értékelése alapján a major vaszkuláris rizikófaktorokra történt illesztést követően a cukorbetegség férfiakban kétszeresére, nőkben háromszorosára emelte a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát (férfiak: RR: 2,1, 95%-os CI: 1,97–2,27; nők: RR: 3,0, 95%-os CI: 2,71–3,33). Sajnálatos, de érdekes módon a fiatalabb nők körében (35–59 éves korosztály) a halálozás relatív kockázata még magasabb

volt (RR: 5,55, 95%-os CI: 4,15–7,44). Ugyanakkor függetlenül a nemtől és a korosztálytól, az összkoleszterin, a testtömegindex és a vérnyomás log-lineáris összefüggést mutatott a halálozással. Mindezt figyelembe véve tehát a cukorbetegség az egyéb vaszkuláris rizikófaktoroktól függetlenül is jelentősen növeli a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát.

Miért fontos mindez? Egyrészt, a népegészségügyi preventív stratégiák (életmódi és gyógyszeres kezelés) nőkben és férfiakban is egyforma jelentőséggel bírnak. Ugyanakkor eddig nem ismert okból adódóan a nők körében a diabétesz prevenciója és megfelelő kezelése a fokozott kockázatból adódóan eredményesebb lehet, így a kezelés eredményességét befolyásoló tényezők megismerése különösen fontos lenne. Mindemellett a holisztikus betegségszemlélet, a rizikófaktorok megfelelő befolyásolása a cukorbeteg körében természetesen nemtől függetlenül is kiemelt jelentőségű.

Mindezek következménye egy progresszív atherogenesis, akcelerált atherosclerosis, ami a nem diabéteszes betegek érrelmeszesedéséhez képest „malignusabb” klinikai lefolyást eredményez. A halmozottan előforduló rizikófaktorok által generált masszív vaszkuláris gyulladás destabilizálja a plakkokat, ami jelentősen fokozza a vaszkuláris katasztrófák (miokardiális infarktus, stroke) kialakulásának kockázatát. Nem véletlen tehát, hogy a 2-es típusú cukorbeteg kardiovaszkuláris betegsége leggyakrabban, az esetek hozzávetőlegesen 85–90%-ában atherosclerotikus természetű.^{16,17} A diabétesz mintegy kétszeresére növeli a koszorúérbetegség és a stroke előfordulását.¹⁸ 2-es típusú cukorbeteg esetében a kardiovaszkuláris betegség első megjelenési formája az esetek 72%-ában valamilyen atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség (koszorúér-betegség, agyér-betegség vagy perifériás artériás betegség).¹⁹

A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT ÁLAKULÁSA 2010–2015 KÖZÖTT

A javuló diabéteszgondozás, a korszerűbb antidiabetikumok gyakoribb használata, a széles körben elfogadott és alkalmazott irányelvek eredményeképpen az elmúlt évtizedekben jelentősen csökkent a makrovaszkuláris

események kockázata, ezt követően sajnálatos módon negatív trendek is megjelentek.²⁰ USA-beli adatok szerint 2010–2015 közt pl. az alsó végtagi amputációk száma az ezt megelőző 20 esztendőn keresztül történő csökkenő tendenciát követően ismét emelkedett. A hiperglikémiás krízisállapotok száma 2009–2014 közt közel kétszeresére nőtt (16,2 vs. 29,4/1000 fő), a diabétesszel összefüggő hospitalizáció pedig 73%-kal emelkedett, a végstádiumú veseelégtelenség, a szívinfarktus és a stroke kockázatcsökkenése pedig 2010-re megállt. Az adatok elemzése rávilágított, hogy e tendenciák elsősorban a fiatal és középkorú betegekben előforduló szövődmények számának növekedéséből adódnak. Ennek több magyarázata lehetséges.

Az 1980–2000 közt születettek körében az obesitás prevalenciája mintegy 35% (jelentősen magasabb, mint az egyéb korosztályok elhízási mutatói). Az egyénre szabott HbA_{1c}-célértékek elérése az 1990-es évhez viszonyítva 2011–2014-ben mintegy 6%-kal csökkent. Ennek hátterében szerepelhet a hipoglikémiától való félelem, továbbá a HbA_{1c} célértékének túlzottan megengedő személyre szabása; ez utóbbinak elsősorban a fiatal, kardiovaszkuláris szövődményektől még mentes betegeken lehet a későbbiekben drámai hatása. A kedvezőtlen tendenciákhoz akár számottevő mértékben is hozzájárulhatott az ACCORD vizsgálat eredményeinek félreértelmezése, és az ebből következően túlságosan megengedő glikémiás célértékre történő kezelés.²¹ Az ACCORD tanulmány intenzív ágán hosszú évek óta kedvezőtlen anyagcserehelyzettel rendelkező 2-es típusú cukorbeteggekben ambiciózus módon 6% körüli HbA_{1c}-érték elérésére törekedtek, sok esetben többszörös antidiabetikum-kombináció alkalmazásával, adott esetben az inzulinkezelést további 3–4 készítmény adásával kiegészítve. Miután az intenzív ágon a halálozás a hagyományos kezelési ághoz viszonyítva szignifikáns mértékben emelkedett, a vizsgálat intenzív ágát felfüggesztették.

A fentiek mellett a holisztikus szemléletből adódó jelentős gyógyszerköltség sem elhanyagolható, és tudnunk kell, hogy az egyes betegbiztosítási és gyógyszer-finanszírozási modellek közt is jelentős különbség van, ami különösen az alacsony jövedelmű vagy biztosítással nem rendelkező betegek közt csökkentheti a jól bevált, de költséges stratégiák elérhetőségét. Végül nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt sem, hogy az említett időszakot

megelőző, 2008-as gazdasági recesszió főleg azokat a társadalmi csoportokat érintette, amelyekben eleve magas volt a diabétesz előfordulása, így a megfelelő kezelés alkalmazása egyben finansziális korlátokba is ütközhetett.²⁰

MULTIFAKTORIÁLIS RIZIKÓCSÖKKENTÉS – A STENO-2 VIZSGÁLAT

A STENO-2 vizsgálat első eredményei 2003-ban láttak napvilágot.²² Ugyanakkor úgy tűnik, hogy egy korát megelőző, mérőldkő-vizsgálatról volt szó, és a későbbi közlemények ugyanezt megerősíteni látszanak. Ez azt is bizonyítja, hogy egy vizsgálat eredményességét nem a bevont betegek száma határozza meg. A tanulmányt a STENO Memorial Hospital tervezte, melynek létrehozása többek között Hagedorn nevéhez fűződik, aki a Nordisk inzulingyártó cég egyik első igazgatója volt. Hagedorn munkásságához kötődik az első elnyújtott hatású inzulin kifejlesztése, az NPH inzulin H betűje a nevét jelöli. A STENO-2 vizsgálat szellemi atyja, Oluf Pedersen elnyerte egyrészt az Európai Diabetes Társaság legmagasabb kitüntetését, a Claude Bernard-díjat, másrészt a közel-múltban sajnos lényegében megszűnt, egyébként is csak két évente odaítélt, 25 ezer eurós jutalom keretében átadott Morgagni Aranyérmet is.

A vizsgálat két ágán a 2-es típusú cukorbeteg (2×80 fő) közül a hagyományos kezelésben részt vevőket a dán háziorvosok kezelték az érvényes irányelvek szerint. Az intenzív ág résztvevőit a STENO Memorial Hospital diabetológusai kezelték, optimális vércukor-, vérnyomás- és lipidértékekre törekedve, terápiás cél volt a microalbuminuria csökkentése, valamint az aszpirin segítségével történő szekunder kardiovaszkuláris prevenció. Az átlagosan 7,8 éves követést követően az intenzíven kezelt ág betegeiben a kardiovaszkuláris betegség kockázata 53%-kal, a nephropathiáé 61%-kal, a retinopathiáé 58%-kal, míg az autonóm neuropathiáé 63%-kal mérséklődött.²²

13,3 év elteltével a tanulmány eredményeit ismételtén értékelték, elsődleges végpontként a bármely okból bekövetkező halálozás szerepelt. Az intenzív kezelésben részesülő csoport betegei közül 24-en, a hagyományos kezelésben részesülő ág betegei közül 40-en haltak meg, így a bármely okból bekövetkező halálozás az intenzív

ágon 46%-kal alacsonyabb volt a hagyományos kezelésben részesülő betegekhez képest. Hasonló módon értékelték a kardiovaszkuláris halálozást, mely az intenzív ágon 57%-kal volt alacsonyabb, továbbá a kardiovaszkuláris események számát, mely ugyanitt 59%-kal volt alacsonyabb a konvencionális ághoz képest. Ezek az eredmények ugyancsak a metabolikus memória következményének tekinthetők, minthogy az első 7,8 év elteltét követően a betegek kezelése érdemben nem különbözött.²³ A tanulmány kezdetétől számított 21 év múlva történt ismételt értékelés során kiderült, hogy az intenzív ág betegei átlagosan 7,9 évvel tovább éltek, mint a hagyományosan kezelt ág betegei.²⁴

A REZIDUÁLIS RIZIKÓ ÉS CSÖKKENTÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

Összetett jelenség áll annak hátterében, hogy miért nem tudjuk kellő mértékben megelőzni a diabétesz krónikus szövődményeit: egyrészt a betegek jelentős részét nem sikerül megfelelően célértékre kezelni, másrészt a rizikófaktorok optimális kezelése esetén is fennmarad egy reziduális kockázat. Utóbbi hátterében különböző kóroki tényezők állnak, ezek egyik fontos képviselője a krónikus szubklinikus gyulladás.

A fentiek tükrében jelentős előrelépést jelentettek az antidiabetikumokkal végzett kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálatok (CVOT-ok), amelyek során két hatástani csoport alkalmazása mellett, köztük a GLP-1-receptoragonista szerek alkalmazása során kifejezett kardiovaszkuláris előny mutatkozott. A vizsgált antidiabetikumokat a standard kardiovaszkuláris kockázatcsökkentő kezelésre ráépítve alkalmazták, így tehát ezek a reziduális kardiovaszkuláris kockázatot voltak képesek tovább csökkenteni.

A GLP-1-RECEPTORAGONISTÁK ANTIATHEROGEN HATÁSÁNAK ÖSSZETEVŐI – FÓKUSZBAN A SZEMAGLUTID

A GLP-1-RA-k döntően antiatherogen módon fejtik ki hatásukat, direkt és indirekt támadásponttal. Az indirekt hatás a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok

kedvező irányú befolyásolása révén valósul meg, beleértve a glikémiás státuszt, a testsúlyt, a vérnyomást és a lipidstátuszt, míg a direkt hatás közvetlenül az érfalra kifejtett effektust jelent.

A 2-es típusú cukorbetegség mintegy 90%-a túlsúlyos vagy elhízott. Az elhízás mind a 2-es típusú cukorbetegség, mind a többi CV rizikófaktor hátterében álló elváltozás, egyfajta „szuper-rizikófaktoroként” fogható fel. A testsúly 5–10%-os csökkenése már érdemben javítja a vérnyomást, a lipidprofilt, a glikémiás státuszt és a gyulladásos aktivitást. Következésképpen antidiabetikum választásánál alapvető szempont a testsúlyra kifejtett hatás.

A GLP-1-receptoragonisták alkalmazása mellett jelentősen csökken a testsúly. Az orális szemaglutiddal végzett 3. fázisú PIONEER klinikai vizsgálati programban 14 mg-os dózis mellett akár 4,3 kg-os testsúlycsökkenést sikerült elérni.²⁵ Más orális antidiabetikumokkal összevetve, a DPP-4-gátló szitagliptin 100 mg-os adagjához képest szignifikánsan jelentősebb mértékű testsúlycsökkenést eredményezett 14 mg orális szemaglutid adása (vizsgálat végén: –3,2 kg vs. –1,0 kg; $p < 0,05$). Az SGLT-2-gátlók sorába tartozó, 25 mg adagú empagliflozinnal összevetve trend jellegű, nem szignifikáns előny mutatkozott a 14 mg orális szemaglutid javára (vizsgálat végén: –3,8 kg vs. –3,6 kg; n.s.).²⁶ Ezzel kapcsolatban érdemes kitérni az elvesztett testtömeg összetételére. Míg az orális szemaglutid esetében a leadott testtömeg túlnyomó többségében testzsír,²⁷ addig az SGLT-2-gátlók esetében csupán 50–75%-ot tesz ki a testzsír, 15–35% a víztömeg, ami adódik az SGLT-2-i típusú szerek hatásmechanizmusából. Fontos kérdés a kardiovaszkuláris szempontból kritikus viszcerális zsírtömeg alakulása, ami a mindennapi gyakorlatban jól követhető a haskörfogat monitorozásával. Orális szemaglutid esetében 14 mg dózis mellett a haskörfogat 4,3 cm-es csökkenését észlelték, ami már érdemi változásnak tekinthető.²⁸ Fontos momentum, hogy GLP-1-RA kezelés esetében a testsúlycsökkenés tartósan fennmarad.

A GLP-1, illetve a GLP-1-RA-k testsúlyra kifejtett hatásukat központi idegrendszeri támadásponttal alakítják ki. Szabad (ad libitum) hozzáférés esetén a humán tesztalányok közel 40%-kal kevesebb kalóriát fogyasztottak orális szemaglutidkezelés mellett. Ennek magyarázata, hogy a GLP-1 csökkenti az éhségérzetet, valamint növeli a teltségérzetet (ez fiziológiásan az étkezés leállítását szolgálja,

terápiás szempontból csökkent kalóriabevitelt eredményez). Ugyanakkor a GLP-1 nem csupán a homeosztatikus, hanem a hedonisztikus étkezést is befolyásolja. Szabad snackválasztás esetén orális szemaglutid hatására a vizsgálatba bevont személyek leginkább a laktató és extra élvezetet nyújtó zsíros és édes falatok bevitelét csökkentették.²⁷

A vérnyomás és a lipidprofil szintén fontosak a kardiovaszkuláris kimenetel alakulásában. A PIONEER 6 vizsgálat adatai szerint orális szemaglutidkezelés mellett 5 Hgmm-rel csökkent a betegek szisztolés vérnyomása, ami már érdemi hozzáadott érték a vérnyomáscélérték elérésében.²⁹ A vérnyomáscsökkentés háttérben részben értágító hatást, részben az atriális nátriuretikus peptidre (ANP) kifejtett stimuláló hatást feltételeznek. Kedvezően alakul a lipidprofil is: csökken az összkoleszterin, az LDL-koleszterin, a triglicerid, valamint nő a HDL-koleszterin értéke;²⁹ ennek háttérben a testsúlycsökkenés áttételes hatásán túl a kilomikronszintézisre kifejtett gátló, illetve fékező hatás valószínűsíthető. A GLP-1-RA-k vércukorcsökkentő hatását e közleményben nem részletezzük.

A szisztémás és a vaszkuláris szubklinikus gyulladásnak alapvető szerepe van az atherosclerotikus plakk kialakulásában és progressziójában, illetve destabilizálásában. Az utóbbi időben számos adat látott napvilágot, amely szerint megfelelő támadáspontú, az interleukin-1 (IL-1) / interleukin-6 (IL-6) / C-reaktív protein (CRP) tengelyt célba vevő gyógyszeres kezeléssel érdemben javítható a kardiovaszkuláris kimenetel. Ilyen evidenciákat szolgáltatott a kanakinumabbal (IL-1-ellenes monoklonális antitest) végzett CANTOS,³⁰ valamint a kis dózisu kolchicinnel végzett COLCOT vizsgálat.³¹ Ezeknek az eredményeknek a tükrében felértékelődik a GLP-1-RA-k gyulladáscsökkentő hatása. Orális szemaglutidkezelés mellett három vizsgálatban (PIONEER 1, 2 és 5) is sikerült kimutatni a CRP 18–37%-os csökkenését.³² A GLP-1-RA-k gyulladáscsökkentő hatása részben a testsúly csökkenésén keresztül valósul meg, másrészt e készítmények az endotheldiszfunkcióra jellemző proinflammatorikus hatást fordítják vissza. Az atherogenesisben részt vevő összes sejtes struktúrán, az endothelen, a monocita/makrofág rendszeren, a simaizomsejteken és a trombocitákon egyaránt kimutatható a GLP-1 antiatherogen hatása.

Összességében a GLP-1, illetve a GLP-1-RA-k fent részletezett direkt és indirekt antiatherogen hatásai egy irányba mutatnak: gátolják/fékezik az új plakkok kialakulását, csökkentik a meglévő plakkokban zajló gyulladásos aktivitást, így módon plakkstabilizáló hatást fejtenek ki.

Az orális szemaglutid kardiovaszkuláris biztonságosságát a PIONEER 6 vizsgálatban tanulmányozták.²⁹ A relatív kis betegszámú (n=3183), mindössze 15,9 hónapig tartó (medián érték), törzskönyvezés előtti CVOT vizsgálat célja az volt, hogy már a fejlesztési program korai szakaszában igazolják az orális szemaglutid CV biztonságosságát. A vizsgálatba olyan 2-es típusú diabéteszes betegeket vonta be, akik fokozott CV kockázattal bírtak; ez vagy 50 év feletti életkort jelentett fennálló CV betegséggel vagy középsúlyos veseelégtelenséggel társulva, vagy 60 év feletti kort, valamint legalább egy CV rizikófaktorral. A vizsgálat elsődleges célkitűzése teljesült, a 3 pontos MACE (nem halálos szívinfarktus, nem halálos stroke vagy CV halál) vonatkozásában non-inferioritás igazolódott a placebohoz képest (HR: 0,79; 95%-os CI: 0,57–1,11; non-inferioritásra nézve p<0,001). A 0,79-es hazard ratio (HR) jól összeeseng a sc. szemaglutiddal végzett SUSTAIN 6 vizsgálatban adódott 0,74-es HR-értékkel. Ez az eredmény nem váratlan, minthogy ugyanarról a szemaglutidmolekuláról beszélünk. Az orális szemaglutid CV előnyének (szuperioritásának) bizonyítására, közel tízezer beteg bevonásával tervezett SOUL vizsgálat jelenleg zajlik. Addig is, a statisztikai erő növelése céljából, elvégezték a SUSTAIN 6 és PIONEER 6 vizsgálat metaanalízisét, ami a szemaglutidkezelés mellett a 3 pontos MACE események kialakulásának 24%-os, statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolta (HR: 0,76; 95%-os CI: 0,62–0,92). Az összevont elemzés eredményét más módon interpretálva manifeszt CV betegségben szenvedő 2-es típusú cukorbeteg esetében szemaglutidkezelést indítva átlagosan 2,1 kardiovaszkuláris eseménytől mentes, minőségi életév nyerhető. Minél korábban kezdjük a kezelést, annál nagyobb a nyereség; egy 50–54 év közötti betegnél indítva a szemaglutidkezelést közel 3 minőségi életév nyerhető (a pontos érték: 2,90). Végül bár kis esetszámról van szó, feltétlenül megemlítenőd, hogy a PIONEER 6 vizsgálatban²⁹ orális szemaglutidkezelés mellett 51%-kal csökkent a CV halálozás (HR: 0,49; 95%-os CI: 0,27–0,92) és 49%-kal csökkent az összhalálozás (HR: 0,51; 95%-os CI: 0,31–0,84).

ÖSSZEFOGLALÁS

Összességében elmondható, hogy 2-es típusú cukorbetegekben alapvető fontosságú a korán indított, multifaktoriális kockázatsökkentő kezelés. E tekintetben a GLP-1-receptoragonisták jelentős hozzáadott értékkel bírnak. Ezen indirekt hatásokhoz társulnak a közvetlenül az érfalra kifejtett, direkt antiatherogen hatások.

Mindez jelentős mértékben növeli a CV kockázatot csökkentő standard kezelés értékét, segítheti a betegeket abban, hogy megfelelő, alacsony progresszivitású pályára álljanak kardiovaszkuláris kimenetel szempontjából. A szemaglutid tabletta formában való elérhetősége jelentős mértékben hozzájárulhat, hogy a betegek korán elfogadják ezen kezelést.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADA: Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **CRP:** C-reaktív protein; **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **CVOT:** kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálat (cardiovascular outcome trial); **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **GLP:** glukagonszerű peptid (glucagon-like peptid); **HbA_{1c}:** hemoglobin A_{1c}; **HDL:** nagy sűrűségű lipoprotein (high density lipoprotein); **LDL:** kis sűrűségű lipoprotein (low density lipoprotein); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter-2); **WHO-IEC:** World Health Organization International Expert Committee

IRODALOMJEGYZÉK

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1134
2. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al.: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
3. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al.: The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al.: Emerging Risk Factors Collaboration: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-841. doi: 10.1056/NEJMoa1008862
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-890.
6. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al.: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-2898. doi: 10.1001/jama.263.21.2893
7. Putz Zs, Tabák Á, Tóth N, et al.: Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009; 32: 181-183. doi: 10.2337/dc08-1406
8. Németh N, Putz Z, Istenes I, et al.: Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 609-614. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.001
9. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, et al.: Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 899-906. doi: 10.2337/dc17-2530
10. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al.: Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373: 2215-2221. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X
11. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
12. Gupta A, Gupta R, Sharma KK, et al.: Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors in middle-class urban participants in India. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014; 2: e000048. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000048
13. Wright AK, Suarez-Ortega MF, Read SH, et al.: Risk factor control and cardiovascular event risk in people with type 2 diabetes in primary and secondary prevention settings. *Circulation* 2020; 142: 1925-1936. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046783
14. Fang M, Wang D, Coresh J, et al.: Trends in diabetes treatment and control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 2021; 384: 2219-2228. doi: 10.1056/NEJMsa2032271
15. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 538-546. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2
16. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al.: Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
17. Mosenson O, Alguwaihes A, Leon JLA et al; CAPTURE Study Investigators: CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0
18. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9

19. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: Determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62: 306-314. doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.001
20. Gregg EW, Hora I, Benoit SR: Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA* 2019; 321: 1867-1868. doi: 10.1001/jama.2019.3471
21. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743
22. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393. doi: 10.1056/NEJMoa021778
23. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al.: Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298-2307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6
24. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245
25. Pratley R, Amod A, Hoff ST et al; PIONEER 4 investigators: Oral semaglutide vs. subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; 394: 39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1
26. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH et al; PIONEER 2 Investigators: Oral semaglutide vs. empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019; 42: 2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883
27. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, et al.: Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 581-588. doi: 10.1111/dom.14255
28. Supplement to: Pratley R, Amod A, Hoff ST: Oral semaglutide vs. subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019; published online June 8.
29. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al; PIONEER 6 Investigators: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118
30. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, et al.: Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1660-1670. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
31. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al.: Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J* 2020; 41: 4092-4099. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa659
32. Rosenstock J, Capehorn M, De Remigis A, et al.: Semaglutide reduces high-sensitivity CRP levels across different treatment formulations: Exploratory analyses of SUSTAIN 3 and PIONEER 1, 2 and 5 trials. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(18 Suppl 1): 1607. doi: 10.1016/S0735-1097(21)02964-8