

A holisztikus, metabolikus-kardioresnális preventív szemlélet jelentősége a 2-es típusú diabétesz gondozásában

Winkler Gábor dr.,^{1,2} Kis János Tibor dr.,¹ Vörös Péter dr.,³ Arapovicsné Kiss Krisztina dr.,¹ Tóth A.,¹ Kazinczy Rita dr.,⁴ Schandl László dr.¹

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

² Miskolci Egyetem Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Tanszék, Miskolc

³ Észak-budai Szent János Centrumkórház, III. Belgyógyászat-Kardiológia

⁴ Észak-budai Szent János Centrumkórház, Nephrológiai Szakrendelés

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabétesz
- GLP-1-receptoragonisták
- kardioresnális prevenció
- obezitás
- SGLT-2-gátlók
- szívelégtelenség

Összefoglalás

A 2-es típusú diabétesz vércukorcsökkentő kezelésének jelen gyakorlatában a korábbi glükocentrikus stratégiát felváltotta a célszerv-kímélő, a kardioresnális kockázatcsökkentést szem előtt tartó szemlélet. A közlemény áttekinti e károsodások – kiemelten a szívelégtelenség és a diabéteszes vesebetegség – kialakulásának mechanizmusait, valamint e terápiás paradigmát lehetővé tevő új, betegséglefolyást módosító gyógyszercsoportok, a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók és glükagonszerű peptid-1 receptoragonisták e szövődmények megelőzésében, mérséklésében szerepet játszó főbb hatásait. Rámutat, hogy noha továbbra is elengedhetetlen már a diabétesz legkorábbi szakaszától alkalmazott erélyes, az individuális célértéket biztosító glükémiás kontroll, az említett gyógyszercsoportok korai bevezetése tovább javíthatja a 2-es típusú cukorbetegség prognózisát.

Key words

- cardiorenal prevention
- GLP-1 receptor agonists
- heart failure
- obesity
- SGLT-2 inhibitors
- type 2 diabetes

The importance of the holistic metabolic-cardiorenal preventive approach in the care of type 2 diabetes mellitus

In the current practice of blood sugar-lowering treatment of type 2 diabetes, the former gluco-centric strategy has been replaced by a target-organ-friendly approach with cardiorenal risk reduction in mind. The article reviews the mechanisms of the development of these damages, especially heart failure and diabetic kidney disease, as well as the new, disease-modifying drug groups that make this therapeutic paradigm possible, the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, their main effects contributing in the prevention and mitigation of these complications. It is pointed out, that although strong glycemic control, applied from the earliest stages of diabetes, ensuring an individual target value is still indispensable, the early introduction of the mentioned drug groups can further improve the prognosis of type 2 diabetes.

A legelterjedtebb meghatározás szerint a cukorbetegség a szénhidrát-háztartás elsődleges károsodásán alapuló, krónikus, komplex anyagcserezavar. Más nézőpont szerint „olyan korai kardiovaszkuláris halálhoz vezető megbetegedés, amit emelkedett vércukorszint kísér”,¹ s 2-es típusú formája (T2DM) egyenesen a coronariasclerosisal ekvivalens megbetegedés.² Számos adat támasztja alá azt is, hogy a vese „a diabéteszt kísérő mikrovaskuláris károsodás legfontosabb célszerve”,³ s igazolt coronariasclerosis esetén a kialakuló krónikus vesebetegség (CKD) a T2DM-mel azonos kockázatot képvisel.⁴ Első olvasatra meglehetősen ellentmondásos megállapítások. De valóban ellentétesek-e, vagy csak megközelítési szemléletük különbözik?

A diabétesz, különösen annak T2DM formája világszerte exponenciális mértékben, igaz, földrajzi régióként változó gyakoriságban emelkedik.⁵ Az esetszámok gyarapodásával nőhet a potenciális szervkárosodásokkal, mikro- és makrovaskuláris szövődményekkel érintettek száma is. Ezért is fontos a háttérben álló összefüggések feltárása, hogy a megelőzés, a kockázati tényezők célzott felkutatása, időben történő felismerése és hatékony kezelése, a komplex ellátás stratégiája a leghatékonyabban kidolgozható és alkalmazható legyen.

A jelen munkánk a metabolikus, kardiovaszkuláris és renális elváltozások hátterében álló folyamatokat, az azokat láncolatszerűen összekapcsoló sejt- és szövetszintű

mechanizmusokat veszi górcső alá, amelyek felismerése lehetőséget teremtett a ma már napi gyakorlatunk részét képező betegség(lefolyást) módosító gyógyszeres kezelés (DMD) alkalmazására is. Áttekintésünk a T2DM-re fókuszál, de a folyamatok többsége az 1-es típusú diabéteszt is kíséri.

2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS: A POLIETIOLÓGIÁS KÓRKÉP

Mint a diabétesz legtöbb formája, a T2DM is endogén és exogén kölcsönhatások eredményeként alakul ki. Az endogén faktorok közül legrégebben a genetikai tényezők szerepe ismert, s bár százat meghaladja a ma azonosított – döntő mértékben az inzulinszekréciót és/vagy az inzulinhatást érintő – ún. kandidáns gének száma, a kórformák kialakulásában játszott szerepük közelről sem ismert, sőt valószínűsíthető, hogy közrehatásuk esetről esetre változik. Egy-egy adott kórkép megjelenésében kalkulált részvételük 10–40% közöttire tehető.⁶ A külső behatások összességét új keletű kifejezéssel ma exposomaként említik, amelyek egy része általános – az urbanizáció mértéke (közlekedési sajátosságok, zöld terület, beépítettség), a klíma (hőmérsékletingadozások), jövedelmi és szociális viszonyok –, s az érintett személy közrehatásától független. Más része speciális, az érintett

személy által befolyásolható. Ilyen a dohányzás, a fizikai aktivitás mértéke, az alkohol és más élvezeti szerek fogyasztása, a táplálkozás. Az exposomák egy harmadik részét a külső behatások keltette endogén válaszreakciók képezik, pl. a krónikus stressz eredményeként kialakuló gyulladásos válasz, a bélmikrobióta megváltozása, az alvás-ébrenlét szabályosságának módosulása (éjszakai zaj- és fényhatások), a mindezek eredményeként fokozódó citokintermelődés, oxidatív stressz, s a következményes endotél-diszfunkció.

Kevésbé ismert, de a levegőszennyeződés, a mikropolliensek száma és jellege – különösen fémrészecskék jelenléte – is gyulladást indukáló tényező. Korántsem csak a légzőrendszert érinti, a véráram útján a szervezet egészére is hat. Elősegíti az atherogenesis felgyorsulását, vazokonstriktort, vérlemezke-aktivációt, akut fázis reakciókat, endoplazmás retikulum stresszt eredményezhet, aktiválja az autonóm idegrendszert. Szisztémás és oxidatív stresszt, endotél- és mikrovaszkuláris diszfunkciót válthat ki. A szisztémás gyulladás gátolja az inzulinhatást, tovább erősítve társbehatások ez irányú természetét.^{7,8,9} Hasonló irányú a hidegexpozíció, illetve a gyakran és jelentősen változó külső hőmérséklet hatása is.⁹

Jól ismert, hogy a T2DM eseteinek többsége az elhízás/túlsúly talaján alakul ki, s hogy az elhízás–inzulinrezisztencia–T2DM egymással közvetlen patogenetikai láncolatot képez,¹⁰ amelynek középpontjában az ektópiás – elsősorban a pancreas és a májat érintő – zsírszövet-felSZaporodás, zsírszöveti diszfunkció – a barna zsírszövet funkciójának módosulása –, a megváltozó, inzulinhatást károsító citokinek termelődése, a következményes oxidatív és nitroztatív stressz és ezek kíséretében glikációs végtermékek fokozódó képződése áll.¹¹ Ez utóbbiak receptorukhoz kapcsolódva fehérjedestrukciót, krónikus gyulladást, szervkárosodásokat és következményes funkciózavart okoznak.

I OBEZITÁS, PREDIABÉTESZ, ATHEROGENESIS

A súlytöbblet minden formája fokozza a diabétesz kockázatát és a kardiovaszkuláris veszélyeztetetettséget. A már ismertetett sejtszintű mechanizmusok mellett elősegíti az atherogen dyslipidaemia – emelkedő triglicerid- és

csökkenő HDL-koleszterin-szint – kialakulását, fokozza a renin-aldoszteron rendszer aktivitását, a hipertóniahajlamot, az atherogenesisist. Hemodinamikai változásokhoz vezet, elindítja a szívizom hipertrófiáját.¹² A túlsúly növekedésével fokozódik a váz-izomrendszer terhelése. Idővel degeneratív ízületi károsodások alakulhatnak ki, az esetenként fájdalommal kísért mozgáskorlátozottság tovább csökkenti a fizikai aktivitást.

Szoros, bár nem lineáris korreláció található a testtömegindex (BMI) és a szénhidrát-anyagcsere – különböző mértékű – károsodása között. Az elhízott személyek (BMI $\geq 30,0$ kg/m²) mintegy 70, a túlsúlyosak (BMI: 25–29,9 kg/m²) 50%-ában igazolható a glükóanyagcsere zavara.¹³

Az 1976-ban 121700, 30–55 éves ápolónő bevonásával indult Nurses Health Study 14 éves követése során született adatok szerint a bevonáskor normális tápláltságú személyek (BMI: 18,0–22,0) közötti relatív diabéteszkockázatot 1-nek tekintve a túlsúly alsó BMI-határán (BMI >25) lévők körében a relatív kockázat 8-szorosra, elhízás (BMI $\geq 30,0$) kialakulásakor több mint 27-szeresre, BMI >35,0 esetén kilencvenszeresre emelkedett.¹³ Az 1989-ben indított, a tápláltsági állapot kiterjedtebb egészségbefolyásoló hatását vizsgáló Nurses Health Study 2, majd a hasonló címet viselő harmadik, 2010-ben indult tanulmány ugyancsak igazolta a súlytöbblet diabéteszkockázatot fokozó hatását.

Egy másik, ugyancsak az Egyesült Államokból származó vizsgálat, az 1991–2020 között, 50–84 éves személyek követésével zajló Medicare Current Beneficiary Survey (MCBS) is igazolta a BMI-függő diabéteszkockázatot. A bevonáskor túlsúlyos kategóriába tartozó személyek körében a diabétesz kialakulásának kockázati hányadosát (HR) 1,3-nak találták a normális tápláltsági állapotú személyekéhez képest. A nők esetében ez már a kategória alsó felében – BMI 25,0–27,49 kg/m² között – bizonyítható volt, míg a férfiak esetében csak a kategória felső tartományában – BMI 27,5–29,99 között – volt megerősíthető. A BMI $\geq 30,0$ kategóriában a két nem relatív diabéteszkockázata közel azonos volt (1,98 a férfiaknál vs. 1,96 a nők esetében), míg BMI $\geq 40,0$ értéknél a férfiaké (HR: 2,85) meghaladta a nőké (HR: 2,53). Mindkét nem esetében már túlsúly fennállása fokozta a kardiovaszkuláris (HR: 1,34 a normális BMI-vel rendelkezőkhöz képest), a cerebrovaszkuláris (HR: 1,30), az alsó végtagi keringési kockázatot (HR: 1,41), valamint a vesekárosodás rizikóját (HR: 1,31).¹⁴

Hasonló összefüggés igazolható serdülők körében is. A Swedish Conscript Registerbe 1968–2005 között felvett, 1950–1987 között

született fiúk átlagosan 29 (szélső értékek: 21–37) éves követése során azt találták, hogy az első adat rögzítésekor 18,5–20,0 közötti BMI-vel rendelkezők körében található képest a relatív diabéteszkockázat már a BMI <22,5 értékig lineáris mértékben emelkedett (HR: 1,18; 95%-os CI: 1,15–1,21). A BMI ≥35,0 értékkel rendelkezők körében pedig 15,93-szorosnak bizonyult (95%-os CI: 14,88–17,05).¹⁵

Az adatok – az összefüggés egyértelmű megerősítése mellett – számszerű értékükben némileg ellentmondóak. Ennek egyik oka a vizsgált populációk eltérő életkori, rasszbeli és nemi összetétele, másik oka, hogy egy részük a relatív kockázatot, más részük a rizikó esélyhányadosát nevesíti. A két adatsor egymással való kapcsolatát az Egyesült Államok Közép-Atlanta régiója elektronikus adatbázisának felhasználásával készült, 2004–2011 közötti követésű eset-kontroll tanulmány alapján mutatjuk be. Az elemzésbe <18 éves, mindkét nemű, <18,5 – ≥40,0 kg/m² közötti BMI-vel rendelkező személyeket vontak be (1. táblázat).¹⁶

A Magyar Diabetes Társaság 2010–2011 között, az Országos Alapellátási Intézet segítségével indított, háziorvosi praxisokban, 70 432 18 év feletti, ismertén nem diabéteszes felnőtt bevonásával folytatott FINDRSK vizsgálatában a kérdőívre adott válaszok alapján ≥12 score-értékkel rendelkezők túlnyomó többsége, a férfiak 94,2, a nők 92,8%-a is túlsúlyos (BMI ≥25,0), illetve elhízott (BMI ≥30) volt. A kiszűrt, OGTT-vel is vizsgált csoportban (n=22 846, 100%) 8880 fő (38,9%) bizonyult prediabéteszesnek, míg 1750 esetben (7,6%) addig nem ismert diabétesz volt kórismézhető.¹⁷

Az elhízás keringési kockázatot fokozó természetét már említettük. Hasonló adatok ismertek a prediabétesz vonatkozásában is. Az EpiDREAM vizsgálat adatai szerint

az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) kategóriájában a vércukorszint minden 1 mmol/l-es emelkedése 17%-kal emelte a jövőbeni kardiovaszkuláris betegség kialakulásának esélyét.¹⁸

A 2010–2013 között 3451, 40–75 év közötti személy (férfi 51%) bevonásával indított Maastricht obszervációs vizsgálatban a bevonáskor talált szénhidrát-anyagcsere – normoglikémia, prediabétesz, diabétesz – és a keringési, valamint általános egészség kockázat közötti összefüggést vizsgálták. Elemezték a társbetegségeket, a már fennálló kis- és nagyér-szövődményeket, valamint a keringési kockázati tényezők jelenlétét. Minden vizsgált paraméter tekintetében a kockázat mértékét jelző score-értéket határoztak meg. Legkedvezőbbnek találták a 0, legkedvezőtlenebbnek a 3-as score-értéket. Az értékek összesítésével 4 kategóriát határoztak meg. A „0” kategóriába azon személyeket sorolták, akik minden vizsgált mutató tekintetében <3-as score-ral rendelkeztek. Az „1” jelű csoportban a paraméterenkénti érték 3–4, a „2” jelű csoportban 4–6, a „3” jelű csoportban >6 volt. Azt találták, hogy mind az általános, mind a kardiovaszkuláris kockázat tekintetében legkedvezőbbnek a normoglikémiás, legmagasabb veszélyeztetettségűnek a diabéteszes csoport bizonyult, míg a prediabéteszes csoport a kettő között helyezkedett el. Az értékelés kissé bonyolultnak tűnik ugyan, de egyértelműen alátámasztja a glikémiás státusz általános kockázatfokozó jellegét.¹⁹

2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS, KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁS ÉS MORTALITÁS

Amint azt az ismertett adatok megerősítik, már az ideális állapotot meghaladó testsúly is fokozza a keringési – és a később részletezendő renális – kockázatot,

1. táblázat. Összefüggés a testtömegindexben (BMI) kifejezett tápláltsági állapot és a T2DM kockázata között egy amerikai, elektronikus adatbázis felhasználásán alapuló eset-kontroll tanulmány alapján¹⁶

	Esélyhányados (95%-os CI)	Relatív kockázat (95%-os CI)
Túlsúly (BMI: 25,0–29,9 kg/m ²)	1,6 (1,5–1,8)	1,5 (1,4–1,6)
Elhízás, 1. kategória (BMI: 30,0–34,9 kg/m ²)	3,2 (2,9–3,5)	2,5 (2,3–2,6)
Elhízás, 2. kategória (BMI: 35,0–39,9 kg/m ²)	5,9 (5,3–6,5)	3,6 (3,4–3,8)
Elhízás, 3. kategória (BMI: ≥40 kg/m ²)	11,6 (10,5–12,8)	5,1 (4,7–5,5)

CI: megbízhatósági tartomány

ami az inzulinrezisztencia elmélyülésével, a prediabétesz kialakulásával tovább fokozódik, T2DM-ben még kifejezettebb.²⁰

Kétségtelen, hogy az irodalom által kardiovaszkuláris betegséggént (CVD) definiált károsodás gyűjtőfogalom, s egyaránt magába foglalja a szorosan vett coronaria-betegséget (CAD), az agyi érbetegséget (CBD), valamint a perifériás verőérbetegséget (PAD), a szövődménycsoport fókuszában potenciális szívinfarktushoz, malignus ritmuszavarokhoz vagy szívelégtelenséghez vezető természetűen folytán mégis a CAD áll.²¹ Figyelemre méltó, hogy e betegségcsoport akár tíz évvel is csökkentheti a várható élettartamot!²⁰

Egy munkacsoport célul tűzte ki tízéves periódusban, 2007–2017 között a világ minden tájáról szereplő olyan – közleményként megjelent – vizsgálat adatainak áttekintését, amely >18 éves, mindkét nemű diabéteszes felnőttek CVD-előfordulását elemezte és eleget tett az alábbi feltételeknek: tartalmazta a résztvevők klinikai adatait, a vizsgálat természetének meghatározását, a megfigyelések nem diabéteszes kontrollcsoporttal való összevetését és a kimeneteli mutatókat. Összesen 57 vizsgálat felelt meg e feltételeknek, amelyek 4549481 T2DM-es személy (52% férfi, 47% túlsúlyos vagy elhízott, átlagos diabétesztartam 10,4±3,4 év, átlagos életkor 63,6±6,9 év) adatait tartalmazta. Azt találták, hogy a teljes csoportban 32,2%-ban fordult elő CVD, ami az esetek 9,9%-ában szerepelt halálokként.²¹

Egy másik elemzés a T2DM kis- és nagyér-szövődményeit feldolgozó metaanalíziseket vette górcső alá. Vizsgálta, hogy az egyes szövődményformák a különböző összeállításokban milyen gyakorisággal fordulnak elő, s a nagyér-szövődmények közül melyik az elsőként kialakuló, illetve a legmagasabb halálozást okozó. Azt találta, hogy a macroangiopathiás károsodások közül a CAD (14–21%) és a PAD (16–29%) a leggyakoribb, míg vezető halálokként a CAD szerepel, a második leggyakoribb pedig a stroke. Külön elemezték a szívelégtelenség (H) előfordulását, azt 19–26%-osnak találták. (A feldolgozásban a legmagasabb előfordulású kísér-szövődmény a retinopathia volt – 34% –, a nephropathia – 31–73% – és a neuropathia – 29–61% – tekintetében az adatok jelentősen szórtak, ami nyilván a kórismézés eltéréseire vezethető vissza).²²

A nagy kardiovaszkuláris morbiditás alapján korántsem meglepő, hogy T2DM-ben a vezető halálok keringési eredetű.^{1,20,22,23} A cukorbetegség károsító hatása egyaránt érinti az ereket (endotél-diszfunkció, atherosclerosis,

mikrovaszkuláris diszfunkció) és a kardiomiocitákat (oxidatív stressz, intracelluláris anyagcserezavar, fibrózis, hipertrófia).²⁴ Az atherogenesis mechanizmusa megegyezik a nem cukorbetegkével – háttérben dyslipidaemia, a kis nagy sűrűségű LDL-koleszterin felszaporodása, oxidatív stressz, felgyorsult előrehaladott glikációs végtermék (AGE)-képződés és lipidperoxidáció, citokinmobilizáció, a protein-kináz-C aktivációja, endotél-lézió és permeabilitászavar, zsírnemű anyagok érfalba rakódása áll –, emellett érvényesül a hiperglikémia protrombogén hatása is. Mindezek eredményeként akceleráltan, kiterjedtebb mértékben és általában valamivel korábbi életkorban jelentkeznek.^{20,22,25} Különbség észlelhető a plakk-képződés dinamikájában és a plakkstabilitás kialakulásában is.²⁵

Csak a teljesség kedvéért jegyezzük meg, hogy 1-es típusú diabéteszben is a kardiovaszkuláris megbetegedés a vezető halálok. A hatékony gondozás eredményeként a mortalitás világméretben kismértékben csökkent, de még mindig jelentősen meghaladja az azonos életkorú nem cukorbeteg népességét.²⁶

I DIABÉTESZ ÉS SZÍVELÉGTELENSÉG

A hipertónia és a szívinfarktus mellett a diabétesz a szívelégtelenség (HF) leggyakoribb oka. Szívelégtelenségben szenvedők körében a T2DM gyakorisága 40–50%. Más megközelítésben a HF prevalenciája T2DM-es személyek körében mintegy 20%.²⁷

A MORGAM/BiomarCaRE konzorcium 3834 diabéteszes és 90177 nem cukorbeteg bevonásával átlagosan 13,8 éven keresztül folytatt követése során azt találták, hogy a diabétesz közvetlen és közvetett hatása bizonyult a HF legkifejezettebb mediátorának.²⁸

A svéd nemzeti diabétesz-regiszter adatai szerint a cukorbetegségben nem szenvedő kontrollcsoporthoz képest azoknál az egyéneknél, akiknél az 1-es típusú diabétesz <10 éves korban manifesztálódott, tizenkétszeres, a 20–29 éves korban kórismézett esetekben pedig ötszörös volt a szívelégtelenség kialakulásának a kockázata. Egy másik elemzés szerint 41 éves kor előtt felismert T2DM esetében ötször nagyobb volt a szívelégtelenség kockázata a cukorbetegségben nem szenvedő kortársakéhoz képest. (Ugyanezen

feldolgozás szerint a 80 éves kor felett újonnan felismert T2DM nem növelte a szívelégtelenség kockázatát.²⁹⁾

T2DM-ben a szívelégtelenség mindhárom formája – megtartott (HFpEF, EF $\geq 50\%$), mérsékelten csökkent (HFmrEF, EF: 40–49%), illetve csökkent ejekciós frakcióval (HFrEF, EF $< 40\%$) járó típusa – kialakulhat, az esetek mintegy felét azonban a HFpEF típus képezi.²⁹ E forma összetett patogenezisű, s az egyes összetevők – nátrium-retenció, a keringő plazmavolumen következményes növekedése, a kamrai töltőnyomás emelkedése, oxidatív stressz, gyulladásos citokinek fokozott termelődése, kis-ér-károsodás, a szívizom remodelációja, intersticiális fibrózis, károsodott izomműködés, relaxációs zavar, végső soron dilatatív cardiomyopathia, diasztolés diszfunkció kialakulása – esetről esetre változó mértékben vehetnek részt a károsodás létrejöttében.³⁰ Mára e folyamatok molekuláris háttere, az azokban részt vevő citokinek és jelátviteli mechanizmusok is ismertek.³¹

Amint a vázlatos áttekintésből is kitűnik, a HFpEF nem a T2DM kizárólagos sajátossága, a diabétesz más formájában, sőt, nem cukorbetegség körében is kimutatható. Jelentőségét gyakori, akár már a megbetegedés korai szakaszában való megjelenése és kezdetben tünetszegény volta adja.

2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS ÉS VESEKÁROSODÁS

A diabétesz a végstádiumú vesebetegség leggyakoribb oka,^{4,32,33} az Egészségügyi Világszervezet adatai szerint a cukorbetegség 40%-át érinti.^{33,34} Felmérések szerint prevalenciája T2DM-ben még magasabb – $> 50\%$ –, az életkorral és a diabétesz kórismézésétől eltelt idővel párhuzamosan emelkedik.³⁴

Kialakulását a diabéteszt kísérő hipertónia, dyslipidaemia, súlytöbblet, dohányzás felgyorsítja. Egyes adatok szerint a magas napi sóbevitel, a mozgásszegény életmód és az alacsony születési súly is hajlamosító tényező.^{34,35}

Patogenezisében kis- és nagyér-károsodás egyaránt részt vesz. A hiperglikémia a glomeruluskapillárisokban az ozmotikus nyomás emelkedését okozza, ami

következményes hiperfiltrációval jár. Kemokinek hatására és a megváltozó enzimaktivitás eredményeként megnagyobbodik a vese, ezáltal nő az ozmotikus felület is. A hemodinamikai változások fokozzák a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2), valamint a renin-angiotenzin rendszer aktivitását, az endotelin-1 képződését. Mindez vazokonstriktort eredményez. Az oxidatív stressz gyulladásos citokinek – interleukinok, a tumornekrózisfaktor rendszer stb. – megemelkedő termelődéséhez, glikációs végtermékek nagyarányú képződéséhez, a komplement rendszer aktiválódásához vezet. A hiperglikémia eredményeként aktiválódó poliál és hexózamin anyagcsereút a folyamatokat tovább mélyíti. Mezangiólízis, podocitavesztés, glomerulosclerosis, mezangiális mátrix expanszió, majd fibrózis alakul ki. A folyamat előrehaladtával a hiperfiltrációt a kiválasztás csökkenése, a veseműködés beszűkülése váltja fel, a glomerulusok mellett a tubulusfunkció is károsodik.^{32,33}

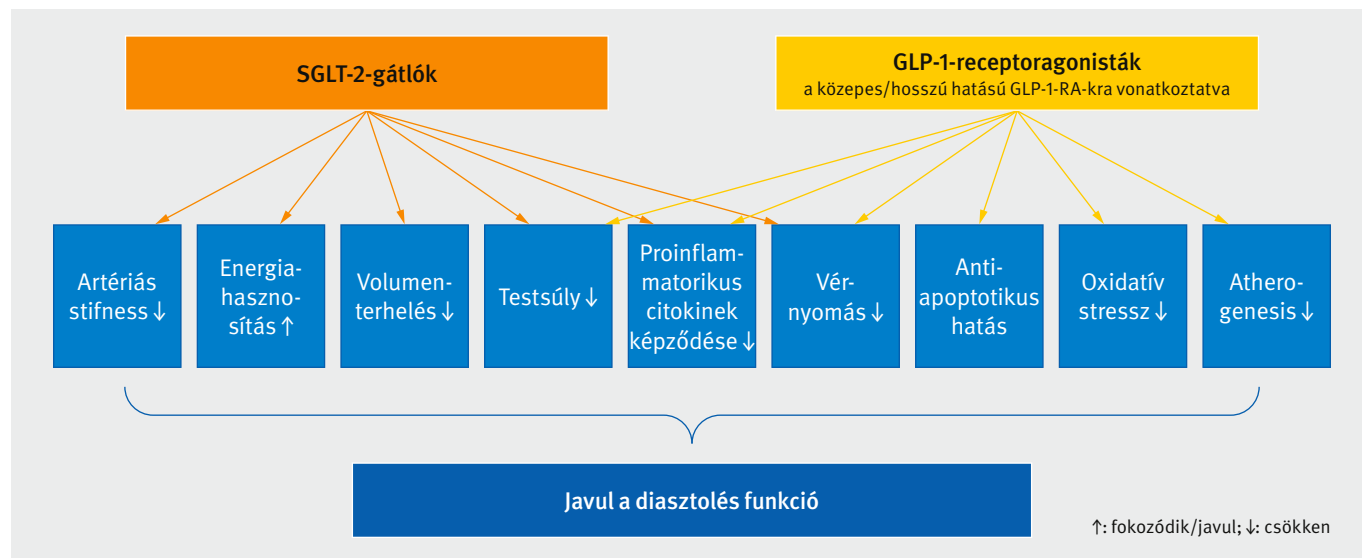
A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KEZELÉSÉNEK ÚJ PARADIGMÁJA

A T2DM kezelésében korábban a felismerésétől, de legalább gondozásba vételétől kezdve elérhető legkedvezőbb glikémiás kontroll biztosítása volt a meghatározó cél, a túlsúly lehetőség szerinti csökkentésével, a keringési kockázati tényezők célzott keresésével és célértéken tartásával.

Kétségtelen, hogy újabb vizsgálati adatok – elsősorban a UKPDS 44 éves, ez idő szerint csak kongresszusi előadásból és ez alapján született reflexiókból ismert³⁶ követésének eredményei – módosították azt a korábban „glükózparadoxonként” számon tartott megállapítást, miszerint önmagában még a korán megkezdett szoros anyagcserekontroll sem eredményezi a kardiovaszkuláris kockázat csökkenését. Két új innovatív gyógyszercsoport, az SGLT-2i és a közepes/hosszú hatású – korábbi terminológiával non prandiális természetű – GLP-1-RA típusú készítmények megjelenése azután tovább árnyalta a kérdést. E készítmények ugyanis erőteljes glikémiás hatásai mellett kedvező pleiotrop sajátosságaik révén lehetőséget adnak a diabéteszt kísérő legveszélyeztetőbb szövődmények, a kardiovaszkuláris és renális károsodások korábbinál eredményesebb befolyásolására is.³⁷ A betegségekmenetelt

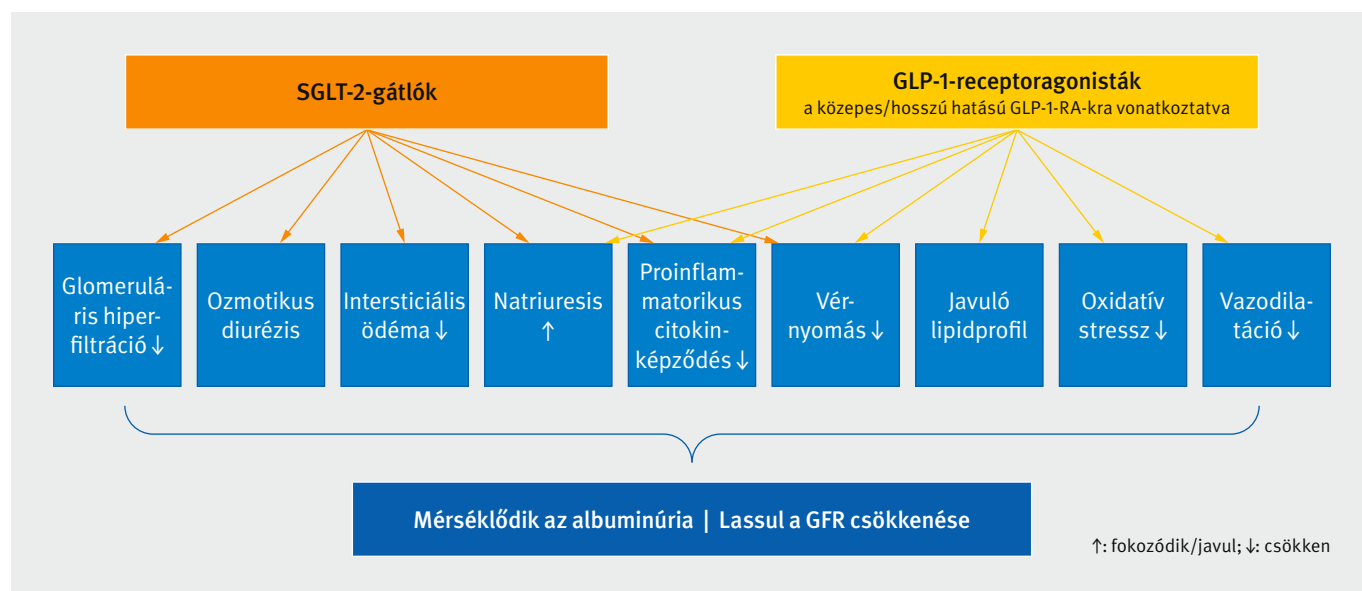
előnyösen megváltoztató természetük révén e gyógyszereket új keletű kifejezéssel diabétesz/betegség(lefolyást) módosító, DMD szerekként említi az irodalom.

Egy 2023-ban közzétett, 251339 újonnan (egy éven belül) kórismézett T2DM-es személy 4,6±2,9 éves követését feldolgozó olaszországi vizsgálat azt találta, hogy a felfedezéstől számított két éven belül



1. ábra. Az SGLT-2-gátlók és GLP-1-RA-k HFpEF-re gyakorolt főbb hatásai (Belli M, et al. után)^{27,40}

Az SGLT-2-gátlók csoportjának további előnyös hatása a szöveti fibrózis és a kamrai hipertrófia mérséklése, a GLP-1-RA-ké a vazodilatáció révén a nitrogén-monoxid-hozzáférés növelése



2. ábra. Az SGLT-2-gátlók és GLP-1-receptoragonisták krónikus vesekárosodást megelőző főbb hatásai^{27,33,39,40}

az addigi kezelés kiegészítéseként bevezetett SGLT-2i típusú szer képes volt ellensúlyozni az első kezelési év kedvezőtlen anyagcsere-állapotának (HbA_{1c}: 7,0–10,0%) keringési szövődményeket elindító hatását. A szerzők ezt a „metabolikus örökség” fogalmát módosító hatásként értékelték.³⁸

Mindkét gyógyszercsoport előnyös keringési és renális hatásai összetett, hemodinamikai és szöveti támadásponttal érvényesülnek. Az SGLT-2i-k kardioprotektivitása részben nátriuretikus, a szív volumenterhelését csökkentő, részben a kardiomiocitákat közvetlenül érintő hatásuk eredménye. A nátrium-kalcium csere befolyásolásával mérséklők az e sejtekbe történő kalciuminfluxot, a béta-hidroxivajsav képződésének elősegítésével energetikailag kedvezőbb anyagcserét tesznek lehetővé. Fokozzák a zsírsavoxidációt, gátolják a gyulladást fokozó citokinek termelődését, mérséklők az érfal merevségét, kismértékben csökkentik a vérnyomást. A vese vonatkozásában kiemelendő hiperfiltrációt és SGLT-2-expressziót csökkentő természetük. Citokinmobilizációt, makrofáginfiltrációt

és gyulladást mérséklő hatásuk csökkenti a mezangiális mátrix expresszióját, a podocitakárosodást és a tubulus-fibrózist. Csökkentik a testsúlyt és fokozzák a húgysav-ürülést.³⁹

A közepes/hosszú hatású GLP-1-RA-k a pitvari nátriuretikus peptid termelődésének serkentésével fokozzák a nátriumürítést, mérséklők a vérlemezkék adhezivitását, a renin-angiotenzin rendszer aktivitását, csökkentik az érfal merevségét, elősegítik a vazodilatációt és javítják a mikrocirkulációt. Fokozzák a kamrai kontraktilitást. Mérséklők az oxidatív és a nitroztatív stresszt, lassítják az atherogenezist, kedvezően befolyásolják a vérzsír-tékeket és kismértékben csökkentik a vérnyomást. Emelkedett vércukorszint mellett kismértékű vazodilatációt eredményeznek a veseerekben – normoglikémia esetén a hatás nem jelentkezik –, s az SGLT-2i-kétől eltérő mechanizmussal és kisebb mértékben fokozzák a nátriurézist (és ennek révén a diurézist is). Mérséklők a glomeruláris hipertrófiát és fibrózist, valamint a mezangiális mátrix expressziót.³⁹

2. táblázat. Az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-receptoragonisták komplementer és additív kardio-renoprotektív hatásai^{27,40}

A hatás típusa	SGLT-2i	GLP-1-RA*	Kombinált alkalmazás
Inzulinrezisztencia	↓	↓**	↓↓
Inzulinszekréció	↑***	↑	↑↑
Oxidatív stressz	↓	↓	↓↓↓
Gyulladásos folyamat	↓	↓	↓↓↓
Nátriurézis	↑↑	↑	↑↑
Diurézis	↑	–	↑
Albuminúria	↓↓	↓	↓↓
Vérnyomás	↓	↓	↓↓↓
Lipidprofil	–	↑	↑
Atherogenesis	–	↓	↓
Plakkstabilitás	–	↑	↑
Miokardiális fibrózis	↓↓	↓	↓↓↓
Kamraizomzat hipertrófiája	↓	↓	↓↓
Testsúly	↓	↓↓	↓↓

↑: javul, illetve fokozódik; ↓: csökken; –: nincs érdemi hatás; a nyílak száma a hatás erősségét jelzi

* közép- és hosszú hatású készítmények esetében

** az egésztest-inzulinrezisztencia mellett csökkentik a hepatikus inzulinrezisztenciát is

*** csak közvetett hatások eredményeként

Prospektív, nagy esetszámú klinikai vizsgálatok – úgynevezett 3 pontos MACE, összetett, kardiovaszkuláris végpont alapján – igazolták mindkét gyógyszercsoport keringési szövődményeket mérséklő természetét. Metaanalízisek e tekintetben nem találtak közöttük érdemi különbséget.⁴¹ A szívelégtelenség kockázatának csökkentésében azonban az SGLT-2i-k csoportja felülmúlta a GLP-1-RA-kat. Kedvezőbbnek bizonyultak a vesekárosodások mérséklésében is.⁴⁰

Bár alkalmazásukkal a cél a kardiorenális károsodások kialakulásának megelőzése – ezért a betegség minél korábbi szakaszában célszerű bevezetésük –, mindkét gyógyszercsoport alkalmas – más készítménycsoportokkal kombinálva – a már kialakult szívelégtelenség kezelésére is. Az SGLT-2i-k két képviselője már törzskönyvezett nem cukorbeteg HFpEF formájú szívelégtelenségének kezelésére is. A HFpEF kevésbé megoldott terápiájában jelenthet előrelépést az SGLT-2i-csoport bevezetése. A kezelési részletek ismertetése meghaladja munkánk kereteit.

A két gyógyszercsoport HFpEF-re gyakorolt hatását az 1. ábra,^{27,40} vesekárosodásra gyakorolt befolyását a 2. ábra^{27,33,39,40} szemlélteti. Kombinált alkalmazásukkal a kardio-renoprotektív hatás tovább erősíthető (2. táblázat).^{27,40}

GLÜKO- VS. CÉLSZERVCENTRIKUS TERÁPIÁS STRATÉGIA 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN

Napjaink diabetológiai gyakorlatában a korábbi glükocentrikus terápiás szemléletet a célszervcentrikus gyakorlat váltotta fel. Ezt tükrözi mind az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös irányelve,⁴¹

mind a Magyar Diabetes Társaság hatályos módszertani útmutatása.⁴²

A hazai – és az európai – gyakorlatban a heveny anyagcsere-kisiklással vagy klinikai panaszokkal és tünetekkel járó szénhidrátanyagcsere-károsodással ($HbA_{1c} > 10\%$) kísért esetek kivételével ellenjavallat, intolerancia hiányában továbbra is a metformin az elsőként választandó antidiabetikum, ha az intenzív életmódkezelés önmagában elégtelen a kívánt glikémiás kontroll ($HbA_{1c} < 7,0\%$) biztosítására. Szívelégtelenség és/vagy CKD fennállása, vagy ennek magas kockázata esetén SGLT-2i a metformin kiegészítéseként választandó kezelés. HF hiányában, de fennálló kardiovaszkuláris betegség vagy többszörös keringési kockázati tényező jelenlétekor metformin után GLP-1-RA választható. A két gyógyszercsoport bármelyikével szemben fennálló ellenjavallat, intolerancia esetén a másik készítmények valamelyike választható.

A DMD típusú szerek előnyei nem jelentik azt, hogy a korábban alkalmazott antidiabetikumcsoportoknak ne lenne helye a T2DM jelen kezelési stratégiájában. Megfelelő körültekintéssel adásuk – a hatályos előírásokhoz igazodva – önmagukban vagy kombinációkban továbbra is megengedett, a mérlegelési szempontokban azonban kiemelt hangsúlyt kap a kardiorenális prevenció.^{41,42}

Munkánkban a már fennálló T2DM kezelését állítottuk középpontba. Nem lehet azonban eléggé hangsúlyozni a korai megelőzés jelentőségét, a súlytöbblet, prediabetes kialakulásának elkerülésében az egészséges életmód propagálását és a veszélyeztetettek körében végzendő szűrővizsgálatok szükségességét. Az időben történő felismerés a kardiorenális kockázat mérséklésében is előrelépést jelenthet.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGE: előrehaladott glikációs végtermék (advanced glycaemic endproduct); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **CAD:** coronariasclerosis (coronary artery disease); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **DMD:** diabetesz/betegség(lefolyást) módosító gyógyszer (diabetes/disease modifying drug); **EF:** ejekciós frakció (ejection fraction); **GLP-1-RA:** glükagon-szerű peptid-1 receptoragonista (glucagon-like peptide-1 receptor agonist); **HF:** szívelégtelenség (heart failure); **HFmrEF:** szívelégtelenség mérsékelt csökkenett ejekciós frakcióval (heart failure with mild ranged ejection fraction); **HFpEF:** szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval (heart failure with preserved ejection fraction); **HFpEF:** szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval (heart failure with reduced ejection fraction); **HR:** kockázati hányados (hazard ratio); **MACE:** súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event); **PAD:** perifériás artériás betegség (peripheral artery disease); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **SGLT-2i:** SGLT-2-gátló (SGLT-2 inhibitor); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Fisher M, Show KM: Diabetes – a state of premature cardiovascular death. *Practical Diab* 2001; 18(6): 183-184. doi:org/10.1002/pdi.243
2. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis DP: Is type 2 diabetes mellitus a coronary heart disease equivalent or not? Do not just enjoy the debate and forget the patient! *Arch Med Sci (AMS)* 2019; 15(6): 1357-1364. doi:10.5114/aoms.2019.89449
3. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al.: Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15018. doi:10.1038/nrdp.2015.18
4. Sprenger L, Vonbank A, Larcher B, et al.: Type 2 diabetes, chronic kidney disease and major cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Eur Heart J* 2021; 42(Suppl. 1): ehab724.1104. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.1104
5. Singer ME, Dorrance KA, Oxenreiter MM, et al.: The type 2 diabetes 'modern preventable pandemic' and replicable lessons from the COVID-19 crisis. *Preventive Med Rep* 2022; 25(2): 101636. doi:10.1016/j.pmedr.2021.101636
6. Beulens JWJ, Pinho MGM, Abreu TC, et al.: Environmental risk factors of type 2 diabetes – an exposome approach. *Diabetologia* 2022; 65(2): 263-274. doi:10.1007/s00125-021-05618-w
7. Li Y, Xu L, Shan Z, et al.: Association between air pollution and type 2 diabetes: an updated review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 2042018819897046. doi:10.1177/2042018819897046
8. Rajagopalan S, Landrigan PJ: Pollution and the heart. *Lancet* 2021; 381: 1881-1892. doi:10.1056/NEJMra2030281
9. Molnár F, Tóth K: Csak a szíved legyen fiatal! – A kardiovaszkuláris prevenció új irányai. *Metabolizmus* 2023; 21(5): 223-227.
10. Winkler G: Insulinrezisztencia – valós és téves értelmezése a klinikai gyakorlatban (Insulin resistance – real and misinterpretation in the clinical practice). *Orv Hetil* 2020; 161(26): 1088-1093.
11. Winkler G, Wittmann I: A zsírszövet, mint a 2-es típusú diabétesz kísérő inzulinrezisztencia egyik célszerve. Az antidiabetikumoktól a fejlesztés alatt álló „adipéuti-kumokig”. *Orv Hetil* 2023; 164(1): 3-10. doi:10.1556/650.2023.32680
12. Alam J, Banerjee SK: Obesity-induced cardiovascular complications and therapeutic intervention. In: Tappia S, Bhullar SK, Dhalla NS (eds.): *Biochemistry of cardiovascular dysfunction in obesity. Advances of Biochemistry in Health and Disease*, Vol. 20. Springer, Cham, 2020. pp. 15-53. doi:10.1007/978-3-030-47336-5_2
13. Colditz AG, Willett WC, Manso JAE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 481-486. doi:10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001
14. Gray N, Picone G, Splan F, et al.: The relationship between BMI and onset of diabetes mellitus and its complications. *South Med J* 2015; 108(1): 29-36. doi:10.14423/SMJ.0000000000000214
15. Karin A, Jon E, Marin A, et al.: Body mass index in adolescence, risk of type 2 diabetes and associated complications. A nationwide cohort study of men. *eClinicalMedicine* 2022; 46: 101356. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101356
16. Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, et al.: The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 50. doi:10.1186/1758-5996-6-50
17. Winkler G, Hidvégi T, Vándorfi Gy, et al.: Prevalence of undiagnosed abnormal glucose tolerance in adult patients cared by general practitioners in Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FINDRISC questionnaire. *Med Sci Monitor* 2013; 19(1): 67-72. doi:10.12659/MSM.883747
18. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al.: Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(4): 755-764. doi:10.1177/1741826711409327
19. Veugen MGJ, Onete VG, Henry RMA, et al.: Health burden in type 2 diabetes and prediabetes in the Maastricht Study. *Scientific Reports* 2022; 12: 7337. doi:10.1038/s41598-022-11136-5
20. Roman G, Stoian AP: Cardiovascular risk/disease in type 2 diabetes mellitus. In: Storian AP (ed.): *Type 2 diabetes – from pathophysiology to cyber systems*. IntechOpen, 2021. doi:10.5772/intechopen.97422
21. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al.: Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: systematic literature review of scientific evidence from across the world 2007–2017. *Cardiovasc Diabetology* 2018; 17: 83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6
22. Dal Canto E, Cieriello A, Rydén L, et al.: Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro- and microvascular complications. *Eur J Preventive Cardiol* 2019; 26(25): 25-32. doi:10.1177/2047487319878371
23. Cavallari I, Bhatt DI, Steg G, et al.: Causes and risk factors for death in diabetes: a competing-risk analysis from the SAVOR-TIMI 53 trial. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(14): 1837-1840. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.030
24. Renner S, Blutke A, Clauss S, et al.: Porcine models for studying complications and organ crosstalks in diabetes mellitus. *Cell Tissue Res* 2020; 380(2): 341-378. doi:10.1007/s00441-019-03158-9
25. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al.: The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1835. doi:10.3390/ijms21051835
26. Ruiz PLD, Chen L, Morton JJ, et al.: Mortality trends in type 1 diabetes: a multicountry analysis of six population-based cohorts. *Diabetologia* 2022; 65(6): 964-972. doi:10.1007/s00125-022-05659-9
27. Belli M, Barone L, Bellia A, et al.: Treatment of HFpEF beyond SGLT2-Is: does the addition of GLP-1 RA improve cardiometabolic risk and outcomes in diabetic patients? *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14598. doi:10.3390/ijms232314598
28. Vuori MA, Reinkainen J, Söderberg S, et al.: Diabetes status-related differences in risk factors and mediators of heart failure in the general population: results from the MOR-GAM/BiomarCARE consortium. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 10: 195. doi:10.1186/s12933-021-01378-4
29. Oktay AA, Paul TK, Koch CA, et al.: Diabetes, cardiomyopathy, and heart failure. In: Oktay AA, Paul TK, Koch CA, et al. (eds.): *Endotext [Internet]*. South Dartmouth [MA]. MDText.com, Inc. 2000-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560257
30. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, et al.: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol* 2022; 14(5): mjac028. doi:10.1093/jmcb/mjac028
31. Lazar S, Rayner B, Campos GL, et al.: Mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction in the presence of diabetes mellitus. *Transl Metabolic Syndr* 2020; 3: 1-5. doi:10.1016/j.tmsr.2020.04.002
32. Gembillo G, Ingarsciotta Y, Crisafulli S, et al.: Kidney disease in diabetic patients: from pathophysiology to pharmacological aspects with a focus on therapeutic inertia. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4824. doi:10.3390/ijms22094824
33. Qazi M, Sawaf H, Ismail J, et al.: Pathophysiology of diabetic kidney disease. *Nephrology* 2022; 10(1): 102-113. doi:10.33590/emjnephrol/22-00060
34. Fenta ET, Eshetu HB, Kebede N, et al.: Prevalence and predictors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients worldwide, systematic review and metaanalysis. *Diabetol Metab Syndr* 2023; 15: 245. doi:10.1186/s13098-023-01202-x

35. Hoogeveen EK: The epidemiology of diabetic kidney disease. *Kidney Dial* 2022; 2: 433-442. doi:10.3390/kidneydial2030038
36. Khoo CL: 44 years of UKPDS – does legacy effect still hold? *GP Voice* [Internet] 2022. 10. 23. (megtekintve: 2024. 01. 10.) <https://gpvoice.com.au/index.php/2022/10/23/44-years-of-ukpds-does-legacy-effect-still-hold>
37. Shami D, Sousou JM, Batarseh E, et al.: The roles of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in decreasing the occurrence of adverse cardiorenal events in patients with type 2 diabetes. *Cureus* 2023; 15(1): e33484. doi:10.7759/cureus.33484
38. Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, et al.: The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people with type 2 diabetes. *Lancet Regional Health* 2023; 31: 100666. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100666
39. Winkler G: Komplementer és additív hatások – a GLP-1 receptoragonisták és az SGLT-2-gátlók kardiorenális előnyeinek patobiokémiai háttere. *Diabetologia Hungarica* 2021; 29(5): 279-287. doi:10.24121/dh.2021.17
40. 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. doi:10.3390/jcdd10080322
41. 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(11): 2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034
42. Bedros JR, Jermendy Gy, Gaál Zs, et al.; Jermendy Gy (szerk.): Egészségügyi szakmai irányelv. A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2023; 31(5): 331-444. doi:10.24121/dh.2023.20