

A betegség lefolyását módosító gyógyszeres kezeléssel szerzett tapasztalataink 2-es típusú diabetes mellitusos betegeinknél egy egycentrumos retrospektív vizsgálat eredményei alapján

Diószegi Ágnes,¹ Lőrincz Hajnalka,¹ Molnár Ágnes,¹ Kaluha Judit,¹
Homoródi Nóra,² Katona Éva,¹ Harangi Mariann^{1,3}

¹ Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék

² Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék

³ Debreceni Egyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Intézet

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes mellitus
- GLP-1-analóg
- gyulladás
- kardio-reno-vaszkuláris előny
- kombinációs kezelés
- SGLT-2-gátló

Összefoglalás

Bevezetés: Az elmúlt évtizedben egy jelentős paradigmaváltás következett be a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében. A hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) céltartomány elérése mellett az antidiabetikum-választás egyik fő szempontja a kardiovaszkuláris előny és a nefroprotektív hatás, amelyet a betegség lefolyását módosító, azaz diabetes modifying drugs (DMD) csoportba tartozó nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók és a GLP-1-receptoragonisták (GLP-1-RA) adásával érhetünk el.



Betegek és módszerek: Retrospektív vizsgálatunkban a 2023. 05. 01. és 2024. 05. 31. között a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika egyik diabetológiai szakrendelésén megforduló betegek adatait dolgoztuk fel. Felmértük a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények jelenlétét (retinopátia, nefropátia, neuropátia, iszkémiás szívbetegség, perifériás artériás érbetegség, stroke, karotisz-sztenózis). Vizsgáltuk, hogy a betegek hány százaléka részesült DMD-terápiában, illetve hogy az elindított DMD-terápia hogyan befolyásolta a HbA_{1c} -értéket, a vesefunkciós és lipid paramétereket, valamint a testtömeg indexet, illetve a gyulladásos markereket.

Eredmények: A vizsgálati periódusban szakrendelésünkön 150 2-es típusú cukorbeteg betegezt látunk el, a betegek 82%-a (123 fő) részesült DMD-terápiában. A DMD-terápiában részesülő betegek 29,2% SGLT-2-gátló kezelésben, a 31,7%-a csak GLP-1-RA kezelésben részesült. A betegek 39,1%-a esetén pedig kombináltan SGLT-2-gátló és GLP-1-RA terápiát alkalmaztunk. A kombinált DMD-terápia esetén szignifikánsan csökkent a HbA_{1c} , a testtömeg index, az összkoleszterin szint, az LDL-koleszterin és a C-reaktív fehérje is.

Következtetés: Vizsgálatunk is alátámasztja, hogy a 2-es típusú cukorbeteg között jelentős a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulásának aránya, ezért esetükben mérlegelendő lehet az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA kombinált alkalmazása a kiindulási HbA_{1c} értéktől függetlenül.

Key words

- cardio-reno-vascular benefit
- combination therapy
- GLP-1 analogue
- inflammation
- SGLT-2 inhibitor
- type 2 diabetes mellitus

Results of a single-center retrospective study on disease modifying drug treatment in patients with type 2 diabetes mellitus

Introduction: The management of type 2 diabetes mellitus has changed in the last decade, from a glucocentric to a cardiometabolic approach has evolved. In addition to achieving the target range of hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), cardiovascular benefit and nephroprotective effect are major considerations in the choice of antidiabetic agents, which can be achieved by the administration of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors and GLP-1 receptor analogues (GLP-1-RA), belonging to the group of Diabetes Modifying Drugs (DMD).

Patients and methods: In our retrospective study, 150 patients with type 2 diabetes mellitus were enrolled between 01.05.2023-31.05.2024. Patients were treated at the Division of Metabolic Disorders, Department of Internal Medicine, University of Debrecen. We assessed the presence of micro- and macrovascular complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy, ischemic heart disease, peripheral arterial vascular disease, stroke, carotid stenosis) of T2DM. We investigated the percentage of patients who received DMD therapy and how the DMD therapy affected HbA_{1c} , renal function, lipid parameters, body mass index and inflammatory markers.

Results: During the study period, 150 patients with type 2 diabetes mellitus were treated in our outpatient clinic, of whom 82% (123 patients) received DMD therapy. Of the patients receiving DMD therapy, 29.2% received SGLT-2 inhibitor therapy and 31.7% received GLP-1-RA therapy only. And 39.1% of patients received combined SGLT-2 inhibitor and GLP-1-RA therapy. Combined DMD therapy significantly

reduced HbA_{1c}, body mass index, total cholesterol, LDL cholesterol and C-reactive protein.

Conclusion: Our results emphasize the beneficial effect of combination of GLP-1-RA and SGLT-2 inhibitors, regardless of baseline HbA_{1c}.

A diabetes mellitus prevalenciája nemcsak Magyarországon, hanem nemzetközi viszonylatban is fokozatosan emelkedik. A Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation – IDF) 2021-ben a 20–79 év közötti lakosságon végzett felmérése 10,5%-ra becsülte a diabetesz előfordulását, ami alapján világszerte 536,6 millió ember szenved diabetes mellitusban. Becslések alapján ez a szám 2045-re elérheti a 783,2 milliót is.^{1,2} Diabetes mellitusban továbbra is vezető haláloknak számítanak az ateroszklerotikusan talajon kialakuló kardiovaszkuláris megbetegedések (ASCVD), melyek közé a koronáriabetegséget (stabil koronáriabetegség – CAD, akut miokardiális infarktus), a cerebrovaszkuláris kórképeket és a perifériás artériás érbetegséget soroljuk.^{3,4} Tanulmányok igazolták, hogy diabeteszben a szívelégtelenség előfordulása kétszerese az átlagpopulációhoz viszonyítva.⁵ A renális manifesztációkat tekintve vizsgálatok kimutatták, hogy a 2-es típusú diabeteszes betegek (T2DM) legalább felében krónikus veseelégtelenség (CKD) alakul ki.⁶ Az albuminuria összefüggést mutat a hipertónia, az ASCVD, valamint a szívelégtelenség kialakulásával, továbbá megállapítást nyert, hogy fokozza a mortalitást, főképp rosszul kontrollált diabetes mellitus esetén.^{6,7} A magasabb albumin/kreatinin hányados (ACR) független kardiovaszkuláris kockázati tényező.⁸ Az obezitás nemcsak a T2DM kialakulásában vezető kockázati tényező, hanem önálló rizikófaktor a szívelégtelenség és a veseelégtelenség kialakulásában is.^{9,10} Arnold és mtsai 530747 T2DM-ben szenvedő beteg esetében vizsgálta a kardio-reno-metabolikus kórképek jelenlétét, illetve ezek társulását. Eredményei alapján a betegek felében legalább 3 vagy több kardio-reno-metabolikus kórkép együttesen állt fent. A leggyakoribb komorbiditások a hipertónia, a hiperlipidémia, a CKD és a CVD voltak.¹¹ Mindezek miatt az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association – AHA) bevezetett egy új nomenklatúrát: a kardiovaszkuláris-renális-metabolikus szindrómát

(Cardiovascular-Kidney and Metabolic Syndrome – CKM).¹¹

A diabetesz kezelésében az elmúlt évtizedben jelentős szemléletváltás következett be. A megfelelő glikémiás kontrollon túl előtérbe került a kardio-renoprotekció jelentősége, illetve az individualizált testsúlykontroll is. A kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok igazolták, hogy mind az SGLT-2-gátlók, mind pedig a GLP-1-RA-k szignifikánsan csökkentették a major kardiovaszkuláris események (kardiovaszkuláris eredetű halálozás, akut miokardiális infarktus és stroke) kialakulását és renális protekcióval is bírnak. Az SGLT-2-gátlókat és a GLP-1-RA-t együttesen diabetesz kórlefolását befolyásoló készítményeknek (diabetes modifying drugs – DMD) nevezzük.¹²

Az MDT 2023-as irányelve alapján hazánkban is a terápiaválasztás fő szempontjai, HbA_{1c}-től függetlenül, az ASCVD, illetve szívelégtelenség fennállása és a renális protekció szükségessége. A hazánkban jelenleg érvényben lévő MDT-irányelv is úgy fogalmaz, hogy az igen nagy vagy a nagy kardiovaszkuláris kockázattal bíró betegek antihyperglykémias farmakoterápiájának kardiovaszkuláris szempontból előnyös készítményt (SGLT-2-gátlót és/vagy GLP-1-RA-t) kell tartalmaznia.¹³ A szakmai irányelvek által javasolt terápia és a mindennapi gyakorlat azonban gyakran jelentősen eltérő. Ezért célul tűztük ki egy retrospektív vizsgálat keretében a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika diabetológiai szakrendelésén 2023. 05. 01. és 2024. 05. 31. között kezelt betegek adatainak feldolgozását, ezen belül a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények jelenlétének (retinopátia, nefropátia, neuropátia, ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás érbetegség, stroke, karotisz-szstenózis) felmérését, a DMD-terápia alkalmazásának arányát valamint azt, hogy az elindított DMD-terápia hogyan befolyásolta a HbA_{1c}-értéket, a vesefunkciós, gyulladásos és lipidparamétereket, valamint a testtömegindexet (BMI-t).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálati populáció

Retrospektív vizsgálatunkban a 2023. 05. 01. és 2024. 05. 31. között a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika diabetológiai szakrendelésén rendszeres kontrollokon megjelenő, T2DM-ben szenvedő betegek adatait dolgoztuk fel. A betegadatokat az UD MED egészségügyi informatikai rendszer segítségével gyűjtöttük. Vizsgálatunk első, keresztmetszeti részében felmértük a szívelégtelenség, a hipertónia, valamint a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények (retinopátia, nefropátia, neuropátia, CAD/ST-elevációs miokardiális infarktus [STEMI]/ST-elevációval nem járó miokardiális infarktus [NSTEMI]/koronária bypass graft műtét, perifériás artériás érbetegség, ischaemiás stroke, karotisz-sztenózis) jelenlétét, melyeket összefoglalóan ateroszklerotikus talajon kialakult kardiovaszkuláris megbetegedéseknek (ASCVD) neveztünk. Minden bevont betegnél történt szemfenékvizsgálat, diabéteszes neuropátia szűrése kalibrált hangvillával és karotiszultrahang. Klaudikációs panaszok esetén szűrő jeleggel boka-kar index meghatározás, eltérés esetén pedig az érszűkület igazolására alsó végtagi artériás duplex ultrahangvizsgálat is. Vizsgáltuk, hogy a betegek milyen arányban részesültek DMD-terápiában, illetve hogy a vizsgálatba történő bevonáskor milyen volt a betegek BMI-értéke, lipidparaméterei, HbA_{1c}-értéke, valamint gyulladásos markerei. A DMD-terápia indításkor mérlegeltük betegeink aktuális anyagcserehelyzetét, figyelembe vettük a szívelégtelenség és a krónikus vesebetegség, illetve az ASCVD fennállását. Azon betegeinknél, akik már SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA kezelésben részesültek, de a terápia intenzifikálására volt szükség, kezelésüket lehetőség szerint a másik DMD-szerrel egészítettük ki. Vizsgálatunk második része egy 12 hónapos követéses vizsgálat volt. Felmértük, hogy az elindított DMD-terápia hogyan befolyásolta a 3., a 6. és a 12. hónapban a HbA_{1c}-értéket, a lipidparamétereket, a BMI-t, a glomeruláris filtrációs rátát, valamint a gyulladásos markereket (nagy szenzitivitású C-reaktív fehérje [hsCRP], neutrofil-limfocita arány [NLR], monocita-limfocita arány [MLR]).

A vizsgálatba bevont betegek részletes szóbeli felvilágosítást követően beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

A vizsgálatot a helyi és regionális etikai bizottságok engedélyével (DE RKEB/IKEB 4775-2017, időpont: 2020. április 3. és az ETT TUKEB 34 952-1/2017/EKU, a beérkezés időpontja: 2017. június 30.) és a helsinki nyilatkozatnak megfelelően végeztük el.

Rutin laboratóriumi vizsgálatok

A vérvételek során 12 órás éhezést követően perifériás vénát használtunk. A rutin laboratóriumi mérések, mint a vérkép, C-reaktív fehérje (CRP), urea, kreatinin, becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR), ionok, HbA_{1c}, triglicerid, összkoleszterinszint, LDL-C és HDL-C szérummintából történtek standard laboratóriumi körülmények között. A vizelet-ACR meghatározása a reggeli első vizeletből történt. A vizsgálatokat a c600 Cobas analizátor segítségével végezték el (Roche Ltd., Mannheim, Németország) a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetben. A vérképvizsgálat paraméterei alapján a neutrofil- és a limfocitaszám hányadosának meghatározásával az NLR, illetve a monocita- és a limfocitaszám hányadosának meghatározásával az MLR meghatározása történt.

BMI-meghatározás

Minden betegnél minden vizit alkalmával testmagasság-, testsúlymeghatározás történt validált eszköz segítségével, majd pedig a BMI-kalkulátor segítségével meghatároztuk a BMI-t.

Statisztikai vizsgálat

A statisztikai számításainkhoz a Statistica 13.5.0.17 szoftver (TIBCO Software Inc. USA) és a GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Prism Software Inc., USA) szoftvereket alkalmaztuk. Az eloszlás normalitását a Kolmogorov-Smirnov-tesztel vizsgáltuk. Az adatokat az átlag±SD vagy medián (felső-alsó kvartilis) formájában jelenítettük meg. A csoportok közötti átlagok összehasonlítására varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk. Pearson-korrelációt használtunk a kiválasztott folytonos változók közötti kapcsolat vizsgálatára. A $p \leq 0,05$ valószínűségi értékeket tekintetük statisztikai szempontból szignifikánsnak.

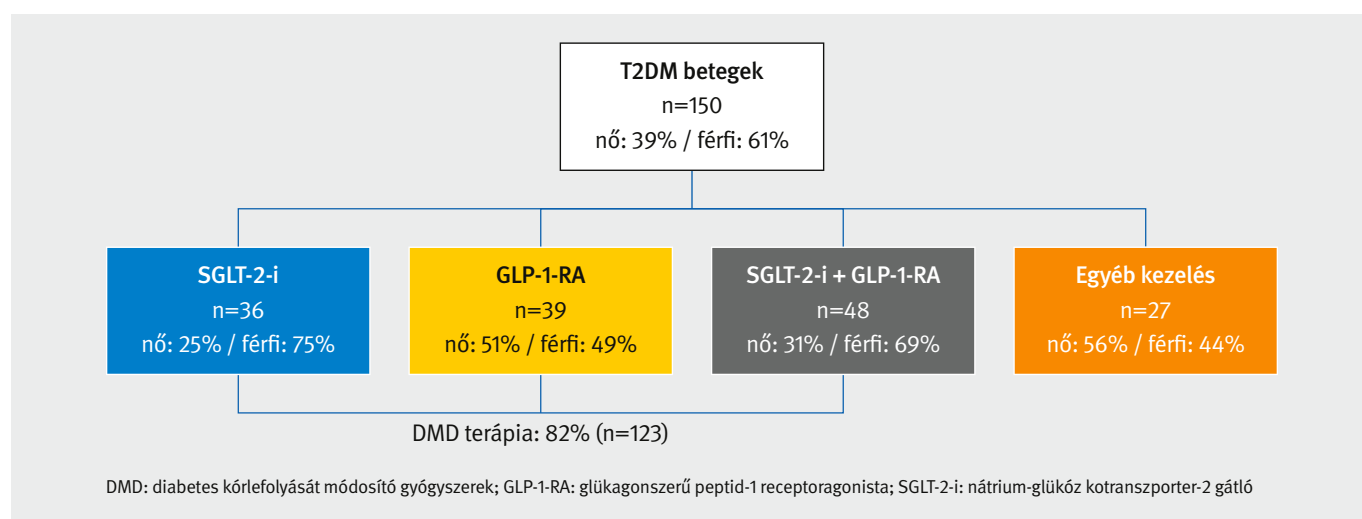
EREDMÉNYEK

A keresztmetszeti vizsgálatba összesen 150 beteget (59 nő, 91 férfi), míg a követéses vizsgálatba 48 beteget (18 nő, 30 ffi) vontunk be. Minden olyan betegünk, akinél nem állt fent kontraindikáció (eGFR <30 ml/perc/1,73 m², súlyos májelégtelenség vagy gasztrointesztinális mellékhatás okozta intolerancia) metformin-kezelésben részesült, a metformin-terápia aránya minden terápiás csoportban 80% feletti volt (1. táblázat). A betegeket a DMD-terápia alapján négy terápiás csoportba osztottuk. Az 1. csoportba az SGLT-2-gátló, a 2. csoportba a GLP-1-RA a 3. csoportba az SGLT-2-gátló és GLP-1-RA kombinációs terápiában részesülő betegeket soroltuk, a 4. csoportba az egyéb diabetológiai kezelésben részesülő (szulfonilurea, dipeptidil-peptidáz-4-gátló, intenzifikált humán inzulin vagy inzulinanalóg-kezelés, illetve bed-time humán inzulin terápia). A GLP-1-RA csoportba az injektábilis szemaglutid, az orális szemaglutid vagy az IDegLira-terápiában részesülő betegek kerültek bevonásra. Amennyiben a beteg humán vagy analóg ICT, illetve analóg/humán bed-time inzulin terápia mellett SGLT-2-gátló és/vagy GLP-1-RA kezelésben részesült, akkor a DMD-terápia szerinti csoportba soroltuk. Az 1. csoportban 2 beteg részesült analóg ICT, illetve 3 beteg analóg bed time inzulin kezelésben. A 2. csoportban

5 beteg iDegLira, 1 beteg analóg ICT és 3 beteg analóg ICT terápiát kapott. A 3. kombinált csoportban 2 beteg iDegLira, 1 beteg analóg ICT és 4 beteg analóg bed-time kezelésben részesült. A kis betegszám miatt a 4 fős csoportban alcsoportokat nem hoztunk létre. A 12 hónapos követéses vizsgálatból kizártuk azon betegeket, akik a DMD-terápiát mellékhatás miatt elhagyták a követési periódusban. A követéses vizsgálati részben a DMD-kezelés mellett betegeink minden esetben folytatták a már korábbi metformin-kezelést. Összességében a betegeink 82%-a DMD-terápiában, ezen belül 29,2% csak SGLT-2-gátlót, 31,7% csak GLP-1-RA készítményt, míg 39,1% kombinált SGLT-2-gátló + GLP-1-RA kezelést kapott. A diabéteszes betegek kezelés szerinti megoszlását az 1. ábrán mutatjuk be.

A szövődmények és társbetegségek megoszlása az egyes terápiás csoportokban

A társbetegségek tekintetében kiemelhető a hipertónia igen magas előfordulási aránya, mely a betegek 96,6%-ában (145 fő) volt ismert. A teljes betegpopulációt tekintve a szívelégtelenség előfordulási gyakorisága 12,6% (19 fő) volt. A szívelégtelen betegek 63,1%-ának (12 fő) csökkent, míg 42,9%-ának (7 fő) megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelensége volt. A terápiás csoportokat



1. ábra. A vizsgált 2-es típusú diabetes mellitusos (T2DM) betegek kezelés szerinti megoszlása

1. táblázat. A szövődmények, társbetegségek és egyéb gyógyszeres terápiák megoszlása az egyes terápiás csoportokban

	SGLT-2-gátló (n=36)	GLP-1-RA (n=39)	SGLT-2-i + GLP-1-RA (n=48)	Egyéb kezelés (n=27)
Diabétesztartam (év)	6,37±5,82	5,98±5,41	9,58±6,34	6,72±6,24
Életkor (év)	65,6±10,16	63,4±10,31	65,18±10,14	70,22±13,48
Nem (nő/ffi)	9/27	20/19	15/35	15/12
ACEi/ARB (%)	91,6	84,6	87,5	83,4
Statin (%)	91,6	76,9	87,5	74
Ezetimib (%)	13,8	23	27	0
Fibrát (%)	5,5	7,6	18,7	7,4
Metformin (%)	86,1	94,8	95,8	81,4
Hipertónia (%)	97,2	97,4	97,9	92,5
ASCVD (%)	69,4	71,7	72,9	70,3
Retinopátia (%)	2,7	0	4,1	3,7
Neuropátia (%)	69,4	53,8	66,6	66,6
Szívelégtelenség (%)	30,5	2,56	10,4	7,4

ACEi: angiotenzinkonvertáló enzim gátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ASCVD: ateroszklerotikus talajon kialakult kardiovaszkuláris megbetegedések; GLP-1-RA: glükagonszerű peptid-1 receptoragonista; SGLT-2-i: nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló

tekintve a szívelégtelenség előfordulása leggyakoribb (30,5%) az SGLT-2-gátló csoportban volt, ami a terápiaváltással mutathat összefüggést.

Vizsgálati populációinkban a betegek 71,3%-ában már a bevételestáskor is ismert volt ASVCD kialakulása. Az ASCVD előfordulása kismértékben gyakoribb volt a GLP-1-RA, illetve a kombinációs csoportban, ami a gyógyszeres indikálásával lehet kapcsolatban.

Az egyes terápiás csoportokban a szövődmények, a diabétesz fennállásának ideje, a BMI, a társbetegségek és a gyógyszeres terápia megoszlását az 1. táblázat mutatja be.

Metabolikus és lipidparaméterek változása az egyes terápiás csoportokban a követéses vizsgálat során

Az egyes terápiás csoportokban a BMI-ben, a HbA_{1c}-ben, a lipidparaméterekben és a CRP-ben a kezelés hatására bekövetkező változást a 2. táblázatban mutatjuk be.

Az SGLT-2-gátló+GLP-1-RA csoportban a HbA_{1c} (%) már a 3. hónapra is szignifikánsan csökkent, és ez a szignifikáns csökkenés a 6. és a 12. hónapban is kimutatható volt (2. ábra).

Habár tendenciájában mind az SGLT-2-gátló, mind pedig a GLP-1-RA csoportban megfigyelhető a HbA_{1c}-csökkenés, azonban ez nem volt szignifikáns sem a 3., sem a 6. és a 12. hónapban (2. ábra).

A legmagasabb kiindulási BMI-t a GLP-1-analóg csoportban találtuk. Mind a GLP-1-RA mind pedig a kombinált SGLT-2-gátló és GLP-1-RA csoportban szignifikánsan csökkent a BMI a 6. és 12. hónapban is (3. ábra).

A lipidparaméterek esetén az összkoleszterin szignifikánsan csökkent a 3., a 6. és a 12. hónapban az SGLT-2-gátló + GLP-1-RA csoportban (4. ábra).

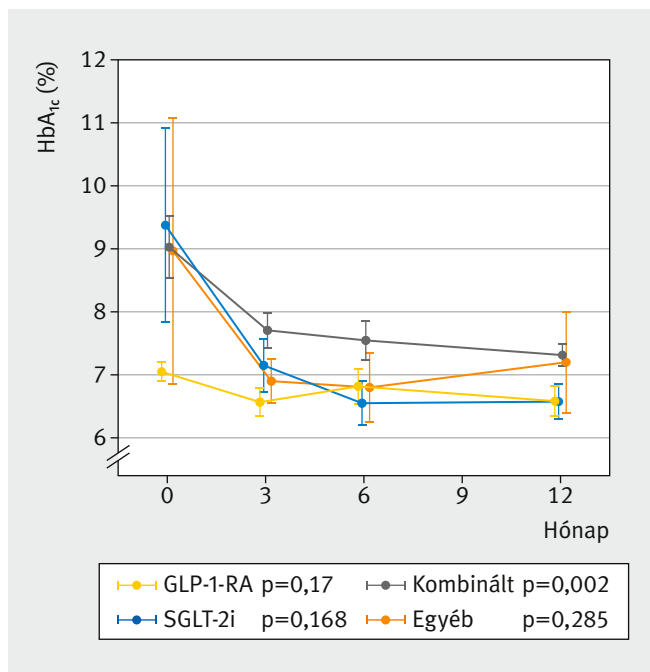
Az LDL-C is szignifikáns csökkent az SGLT-2-gátló + GLP-1-RA csoportban (5. ábra).

A triglicerid és a HDL-C vonatkozásában szignifikáns változást egyik terápiás csoportban sem találtunk.

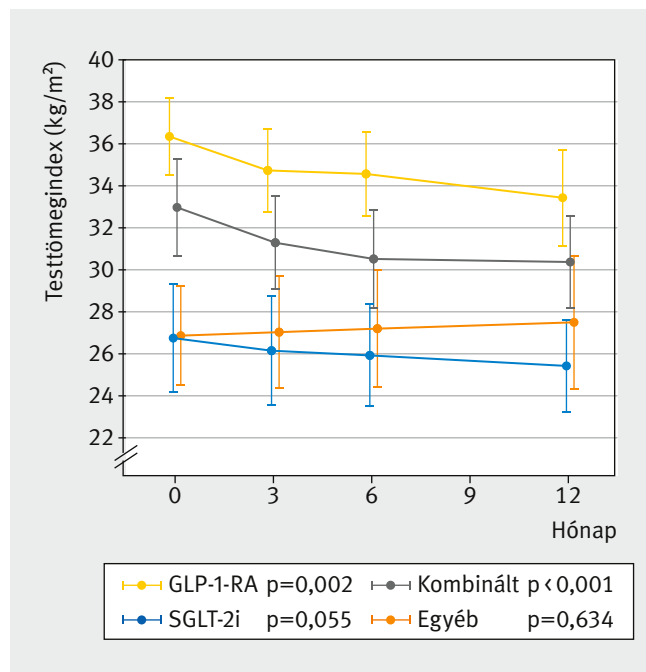
2. táblázat. A vizsgált paraméterek a kezelés kezdetekor, valamint a kezelés 3., 6. és 12. hónapjánál a különböző kezelési csoportok esetén

	Kezelés kezdete	3. hónap	6. hónap	12. hónap	p-érték
SGLT-2-i					
BMI (kg/m ²)	26,75±5,21	26,15±5,23	25,93±4,92	25,43±4,45	0,055
HbA _{1c} (%)	9,38±3,10	7,15±0,85	6,55±0,71	6,58±0,57	0,168
Összkoleszterin (mmol/l)	3,90±1,39	2,78±0,68	2,85±0,42	3,29±0,80	0,657
LDL-C (mmol/l)	1,98±1,39	0,91±0,27	0,93±0,39	1,32±0,55	0,771
HDL-C (mmol/l)	1,09±0,49	1,44±0,35	1,36±0,11	1,38±0,10	0,344
Triglicerid (mmol/l)	1,61 (0,88–3,26)	0,98 (0,63–1,36)	1,24 (0,71–1,82)	1,10 (0,80–1,52)	0,162
CRP (mg/l)	4,61±2,17	5,43±5,32	3,25±2,63	1,96±1,36	0,143
GLP-1-RA					
BMI (kg/m ²)	36,74±4,99	35,28±5,32	35,14±5,37	34,02±6,16	0,002
HbA _{1c} (%)	7,02±0,43	6,78±0,25	7,02±0,54	6,76±0,48	0,170
Összkoleszterin (mmol/l)	4,60±1,80	3,92±1,08	4,09±1,03	4,40±0,99	0,253
LDL-C (mmol/l)	2,22±1,43	1,83±0,98	1,89±0,97	2,13±1,03	0,136
HDL-C (mmol/l)	1,53±0,35	1,28±0,08	1,41±0,12	1,46±0,24	0,249
Triglicerid (mmol/l)	1,34 (1,14–2,24)	1,73 (1,38–1,8)	1,4 (1,36–1,85)	2,22 (1,42–2,40)	0,632
CRP (mg/l)	8,92±10,37	4,89±8,23	5,26±8,82	5,26±8,48	0,331
SGLT-2-i+GLP-1-RA					
BMI (kg/m ²)	32,95±5,25	31,42±5,13	30,50±4,94	30,47±5,20	<0,001
HbA _{1c} (%)	8,98±1,47	8,15±1,51	7,60±1,52	7,23±1,01	0,002
Összkoleszterin (mmol/l)	4,17±1,13	3,47±0,67	3,62±1,03	3,38±1,41	<0,001
LDL-C (mmol/l)	2,09±1,06	1,76±0,61	1,84±0,84	1,52±0,91	0,002
HDL-C (mmol/l)	1,13±0,33	0,99±0,21	1,08±0,23	1,02±0,35	0,158
Triglicerid (mmol/l)	2,14 (1,96–2,41)	1,56 (0,92–2,07)	1,34 (0,99–1,86)	1,48 (1,00–2,10)	0,071
CRP (mg/l)	7,58±4,80	3,51±2,19	2,32±1,50	3,42±2,15	0,003
Egyéb kezelés					
BMI (kg/m ²)	27,80±5,37	28,10±6,08	28,40±6,22	28,85±7,14	0,634
HbA _{1c} (%)	10,10±4,38	7,15±0,64	7,00±1,27	7,70±1,56	0,285
Összkoleszterin (mmol/l)	6,30±2,26	5,25±2,76	4,85±2,19	5,42±3,18	0,164
LDL-C (mmol/l)	3,71±1,59	3,14±2,11	2,54±1,20	3,18±2,16	0,272
HDL-C (mmol/l)	1,45±0,51	1,47±0,52	1,31±0,32	1,17±0,13	0,462
Triglicerid (mmol/l)	2,96 (2,88–3,04)	1,90 (1,78–2,02)	2,75 (2,29–3,18)	1,73 (0,98–2,48)	0,283
CRP (mg/l)	2,71±3,10	1,05±0,64	1,10±0,85	2,06±2,21	0,520

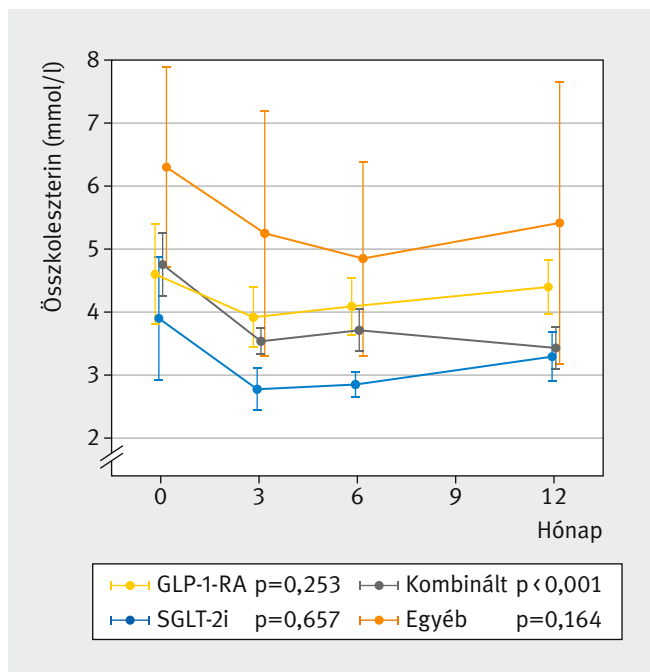
BMI: testtömegindex; GLP-1-RA: glükagonszerű peptid-1 receptoragonista; HbA_{1c}: hemoglobín A_{1c}; HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; LDL-C: kis sűrűségű lipoprotein koleszterin; SGLT-2-i: nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló



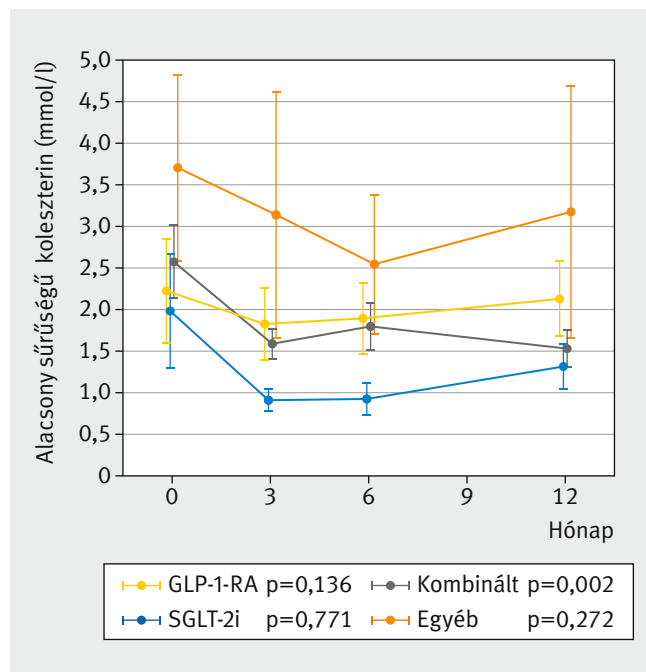
2. ábra. A HbA_{1c} változása az egyes terápiás csoportokban



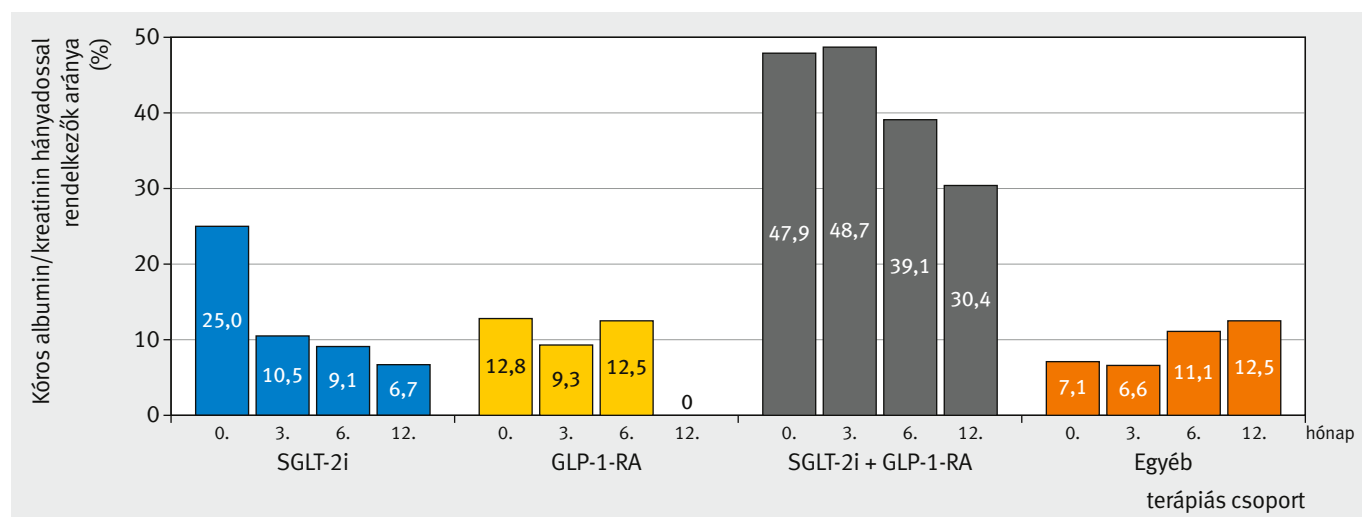
3. ábra. A testtömegindex változása az egyes terápiás csoportokban



4. ábra. Az összkoleszterinszint változása az egyes terápiás csoportokban



5. ábra. Az alacsony sűrűségű koleszterin szintjének változása az egyes terápiás csoportokban



6. ábra. A kóros albumin/kreatinin hányados változása a különböző terápiás csoportokban

Az ACR változása az egyes terápiás csoportokban

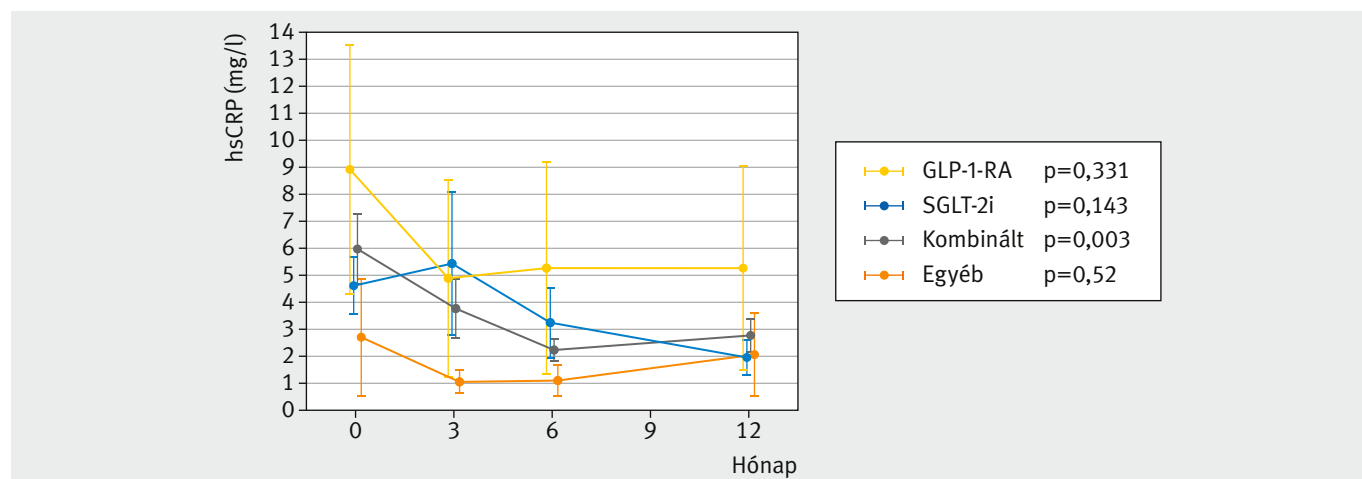
A kóros ACR mind az SGLT-2-gátló, a GLP-1-RA és a kombinált SGLT-2-gátló és GLP-1-RA csoportban is csökkent a kezelés hatására.

Statisztikai feldolgozást az alacsony betegszámok miatt ebben az esetben nem végeztünk. A kóros ACR értékek arányát az egyes csoportokon belül a kezelés során a 6. ábrán mutatjuk be.

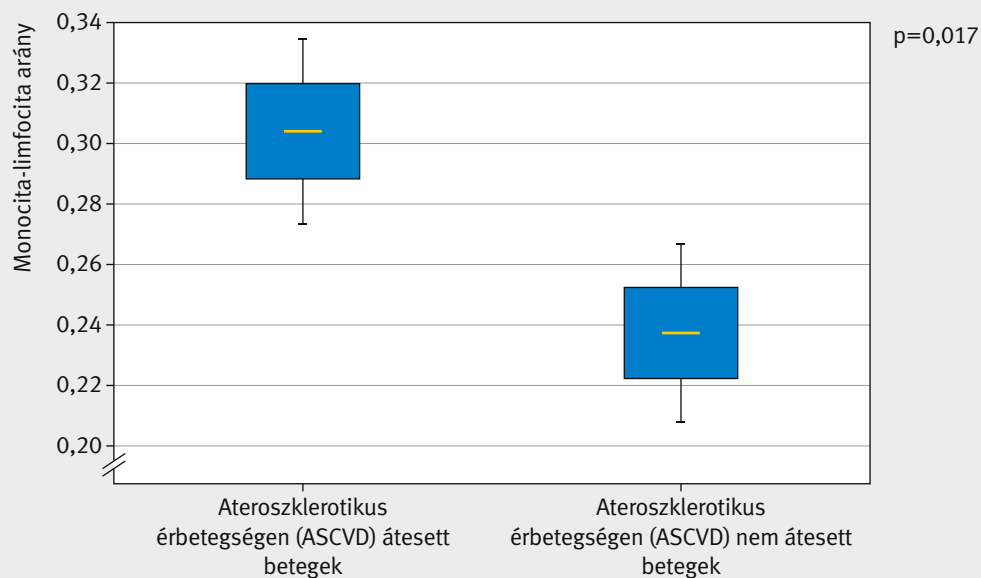
Gyulladásos paraméterek változása az egyes terápiás csoportokban

Az alacsony fokú, krónikus gyulladást jellemző CRP szignifikánsan csökkent a 6. és 12. hónapban az SGLT-2-gátló+GLP-1-RA csoportba tartozó betegeknél (7. ábra).

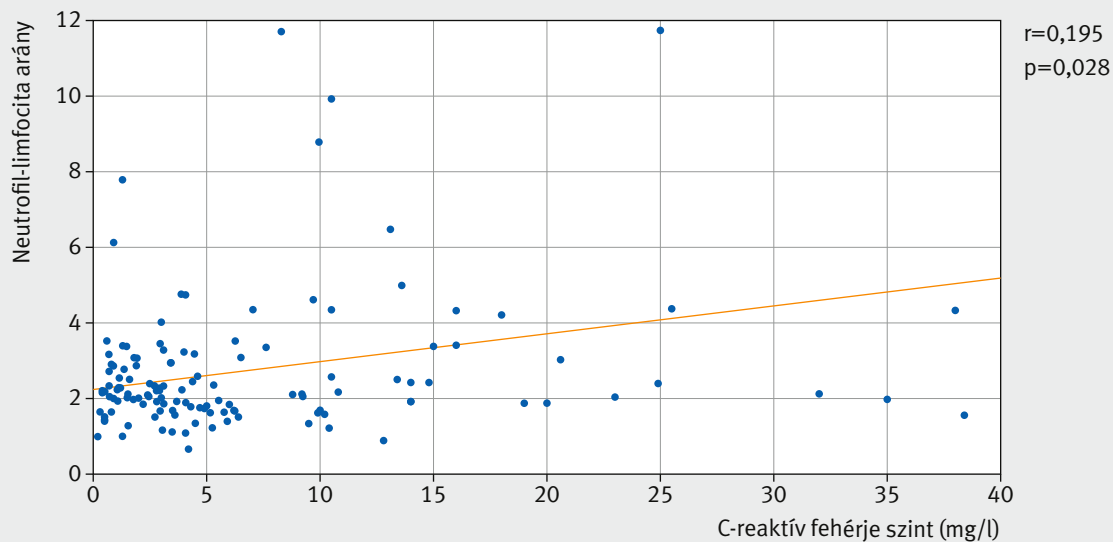
A MLR szignifikánsan magasabb volt ($0,304 \pm 0,159$, $0,237 \pm 0,091$, $p=0,017$) a már kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek esetében (8. ábra).



7. ábra. A CRP-szint változása az egyes terápiás csoportokban



8. ábra. A monocita-limfocita arány az ateroszklerotikus érbetegségen átesett és nem átesett betegek esetén



9. ábra. A neutrofil-limfocita arány és a C-reaktív fehérje szintje közötti összefüggés a teljes vizsgált betegpopulációban

Bár az NLR esetében szignifikáns különbséget a makrovaszkuláris szövődménnyel bíró és az azzal nem rendelkező betegek esetében nem tudtunk kimutatni, de az arány valamivel magasabb az éreseményen átesett betegek körében ($2,71 \pm 1,74$, $2,6 \pm 1,88$, $p=0,53$).

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a kezdeti NLR és a CRP-szint között ($r=0,19$, $p=0,028$) (9. ábra).

MEGBESZÉLÉS

A DMD-terápia kardio-reno-vaszkuláris előnyei

Az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA-k megjelenése forradalmasította a T2DM kezelését az elmúlt évtizedben.¹⁴ Napjainkban a terápia egyik fő szempontja a megfelelő glikémiás kontrollon túl, hogy az alkalmazott kezelés igazoltan kardiovaszkuláris és renális protekcióval bírjon. Az EMPA-Kidney és a DAPA-CKD pedig igazolta, hogy mind a dapagliflozin, mind pedig az empagliflozin cukorbetegség fennállásától függetlenül szignifikánsan csökkentette az eGFR legalább 50%-os romlását és a végstádiumú vesebetegség kialakulását.^{15,16} 2024 májusában publikálták a FLOW vizsgálat eredményét, ami a szemaglutid renoprotektív hatását igazolta krónikus veseelégtelenségben szenvedő T2DM-es betegekben.¹⁷ A SUSTAIN-6 és a SOUL vizsgálat mind a szubkután, mind az orális szemaglutid esetén a 3 pontos MACE szignifikáns csökkenését támasztotta alá ASCVD-vel szövődött T2DM esetén.^{18,19}

Mind az érvényben lévő nemzetközi és a hazai irányelvek is első vonalbeli terápiaként javasolják az SGLT-2-gátlók és/vagy GLP-1-RA-k alkalmazását.^{13,20} Retrospektív vizsgálatunknak fő célja az volt, hogy felmérjük a kombinációs DMD-terápia hatékonyságát a glikémiás és testsúlykontroll, a diszlipidémia, valamint a renális protekció tekintetében saját beteganyagunk adatainak feldolgozásával.

A 2021-ben publikált, 13 ország 9823 betegének 2019. évi adatait feldolgozó CAPTURE vizsgálat azt igazolta, hogy a T2DM-es betegek mindössze 21,9%-a esetén alkalmaztak DMD típusú szert, és ez az arány nem tért el jelentősen a kardiovaszkuláris eseményen már átesett betegek és a kardiovaszkuláris szövődménnyel nem bíró betegek tekintetében (21,5% vs. 22,2%). Ezen belül

SGLT-2-gátló kezelésben a betegek 15%-a, míg GLP-1-RA kezelésben mindössze 8,6%-uk részesült.²¹ Ezek a valóélet-adatok segítenek ráirányítani a figyelmet a mindennapi diabetológiai ellátás hiányosságaira, ami lehetővé teszi a nem megfelelő gyakorlat felismerését, ezzel elősegítheti a szakmai irányelvekkel összhangban lévő, hatékonyabb ellátás kialakítását. Eredményeink közül ezért is kiemelendő, hogy a betegeink ennél jóval nagyobb arányban, 82%-ban részesültek DMD-kezelésben. A teljes vizsgálati populációra vetítve a betegek 24%-a SGLT-2-gátló kezelésben, 26%-a GLP-1-RA terápiában, 32%-uk kombinációs DMD-terápiában részesült.

Diabetes mellitus és egyéb kardiovaszkuláris társbetegségek fennállása

Retrospektív vizsgálatunkban felmértük a társbetegségek jelenlétét is, melyek igen nagy arányban fordultak elő. A betegek 96,6%-a hipertóniás, a hiperlipidémia előfordulása 66% volt, míg a betegek közel kétharmada már valamilyen kardiovaszkuláris eseményen átesett. Fontos kiemelni, hogy a betegek 36%-ában már a bevonáskor nefropátia volt megállapítható. Eredményeink hasonlóak Arnold és mtsai vizsgálatához.¹¹ Mindezek is alátámasztják, hogy már a T2DM diagnózisának a pillanatában keresni kell a társbetegségek jelenlétét, különös tekintettel a nefropátiára és a makrovaszkuláris szövődményekre.

Új gyulladásos markerek szerepe az akcelerált ateroszklerózis kialakulásában

Az ateroszklerotikus talajon kialakult kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusában döntő szerepet játszik az alacsony fokú, krónikus gyulladás.²² A CRP egy könnyen mérhető inflammatorikus marker, ugyanakkor törekvések voltak új, könnyen elérhető gyulladásos markerek felfedezésére. A kvantitatív vérképvizsgálat széles körben és könnyen hozzáférhető vizsgálat. Vizsgálatok kimutatták, hogy az egyes leukociták számbeli változása és ezen változásuk aránya a krónikus, alacsony fokú gyulladással jellemezhető kardiovaszkuláris betegségekben önálló prediktor lehet. Ilyen biomarker a neutrofil granulociták és limfociták aránya, valamint a monociták és limfociták aránya is. Metaanalízisek kimutatták, hogy

a magas abszolút neutrofilszám és az alacsony limfocitaszám a kardiovaszkuláris események önálló prediktorai.^{23,24} He és mtsai 2022-ben publikált vizsgálata azt mutatta, hogy az emelkedett NLR T2DM-es betegekben önmagában is pozitív korrelációt mutat a későbbi kardiovaszkuláris események bekövetkeztével. Továbbá az neutrofil-limfocita arány szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a CRP szintjével.²⁵ Vizsgálatunkban is azt találtuk, hogy a neutrofil-limfocita arány pozitívan korrelált a CRP szintjével. Bár a neutrofil-limfocita arány esetében szignifikáns különbséget a makrovaszkuláris szövőd-ménnyel bíró és azzal nem rendelkező betegek esetében nem tudtunk kimutatni, de a neutrofil-limfocita arány kissé magasabb az éreseményen átesett betegek körében. Korábbi vizsgálatok alapján az emelkedett monocita-limfocita arány önálló kardiovaszkuláris kockázati tényező.²⁶ Ezzel összecseng, hogy vizsgálatunkban az monocita-limfocita arány szignifikánsan magasabb volt a már kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek esetében.

A kombinált DMD előnye

Li és mtsai 2022-ben publikálták 8 randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízisét, melyben közel 2000 T2DM-es beteg adatait dolgozták fel. Igazolták, hogy a kombinációs DMD-terápia további átlagosan 0,77%-os HbA_{1c}-csökkenést okoz a monoterápia formájú DMD-kezeléshez képest. A legjelentősebb, 1,77%-os HbA_{1c}-csökkenést akkor érték el, ha az SGLT-2-gátlót szemaglutiniddal kombinálták. A HbA_{1c}-n kívül kombinációs terápiában szignifikánsan csökkent az éhomi vércukor, a 2 órás posztprandiális vércukor, a testsúly, az LDL-C és a szisztolés vérnyomás is.²⁷ A jelen vizsgálatunk eredményei az irodalmi adatokkal összhangban azt igazolták, hogy a HbA_{1c}, az összkoleszterinszint, az LDL-C, a testtömegindex és a CRP értékét a kombinációs kezelés szignifikánsan csökkentette.

A hagyományos és újabb kardiovaszkuláris kockázati tényezők kedvező alakulása arra utal, hogy a DMD-kezelés lassítja az érrelmeszesedés folyamatát, ezáltal csökkenti a szív- és érrendszeri szövőd-mények kialakulásának kockázatát, amit számos korábbi vizsgálat eredménye is alátámaszt. A dán nemzeti regiszter adatain alapuló obszervációs vizsgálatban közel 67000 T2DM-ben szenvedő

beteg adatait dolgozták fel. A MACE-t, a súlyos hipoglikémiát, illetve az összhaltalozást vizsgálták metformin-monoterápia, illetve szulfonilurea vagy SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA vagy SGLT-2-gátló és GLP-1-RA kombinációs terápia során. A legalacsonyabb összhaltalozást és a legkevesebb MACE eseményt a kombinált, SGLT-2-gátló és GLP-1-RA csoportban kapták. Fontos kiemelni, hogy a súlyos hipoglikémia gyakorisága nem nőtt a kombinációs csoportban.²⁸ Lopez és mtsai T2DM-ben szenvedő és ASCVD-n átesett amerikai veteránok adatait dolgozta fel. Eredményei azt mutatták, hogy a kombinációs kezelés során a 12 hónapos vizsgálati idő alatt szignifikánsan csökkent a nem fatális miokardiális infarktus, a nem fatális stroke és az összhaltalozás is kombinációs DMD-terápia során.²⁹ 2024-ben publikálta Simms-Williams kohorsz-vizsgálata eredményét, mely igazolta, hogy a kombinációs kezelés 30%-os MACE-csökkenést eredményezett. Az átlagos 9 hónapos követési idő alatt a súlyos renális események aránya 57%-kal csökkent a kombinációs kezelési kohorszban. Amennyiben a GLP-1-RA kezelést SGLT-2-gátlóval egészítették ki, csökkent a kardiovaszkuláris eredetű halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a GLP-1-RA monoterápiához viszonyítva.³⁰ Egy olasz vizsgálatba 443 T2DM-ben szenvedő beteget vontak be, akik miokardiális infarktus miatt koronáriaintervención estek át. A beválasztási kritérium volt, hogy a szívinfarktus előtt 3 hónappal legalább már SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA kezelésben részesüljenek a betegek. A hospitalizáció során vizsgált HbA_{1c} alapján a betegeket két csoportba osztották. Akiknek a HbA_{1c}-értéke 7% alatt volt, nem történt terápia intenzifikálás. Azon betegeknél, akik HbA_{1c}-értéke 7% felett volt, a kezelésüket attól függően, hogy SGLT-2-gátló vagy GLP-1-RA terápiában részesültek korábban, a másik DMD-szerrel egészítették ki. A követési idő átlagosan 2 év volt. A kombinációs csoport esetében szignifikánsan csökkent az akut miokardiális infarktus, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az összhaltalozás is a monoterápiában alkalmazott SGLT-2-gátló, illetve monoterápiában alkalmazott GLP-1-RA terápiához hasonlítva. Érdemes kiemelni, hogy a hatás HbA_{1c}-től független volt.³¹ Bár e vizsgálatok is megerősítik, hogy a GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátlók kombinálása szinergista hatásaik révén javíthatják a kardiovaszkuláris kimenetelt és mortalitást is, ez idáig nem történt head-to-head randomizált,

kontrollált tanulmány, mely összehasonlította volna a kombinált, GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátló kezelés hatékonyságát a kardiovaszkuláris kimenetelre.³²

Vizsgálatunk fő erőssége, hogy hazai valóvilág-adatokkal támasztja alá a randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeit, és a széles körben vizsgálat laboratóriumi paraméterek mellett alternatív, de a mindennapi gyakorlatban is elérhető további gyulladásos markerek: az NLR és MLR változását is elemzi a kezelés hatására. Ugyanakkor a vizsgálat egycentrumos jellege, és az alacsony betegszám miatt a levonható következtetések korlátozottak. Mivel nem a kiindulási HbA_{1c} volt a meghatározó tényező, a szórás mértéke minden bizonnyal hozzájárul a statisztikailag nem szignifikáns eredményekhez a HbA_{1c}-csökkenést illetően a csak az egyik DMD-szert szedő csoportokban. Meg kell jegyezni, hogy a DMD-terápiában nem részesülő betegek átlagos életkora jelentősen meghaladta a másik három csoport életkorát. A DMD-szer alkalmazásának egyik lényeges korlátja, ha a beteg anyagi okokból nem tudja vállalni a terápiás módosítást. Sajnos ez gyakori az idős, szerény anyagi körülmények között élő betegek körében, ami részben magyarázattal szolgál

a magasabb átlagéletkorra. A jövőben a vizsgálat folytatását és a betegszám növelését tervezzük, kiegészítve részletes kardiológiai vizsgálatok elvégzésével.

Eredményeink arra utalnak, hogy a két potens DMD-készítmény egymás hatását szinergista módon javítja. A kombinált kezelés az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján is biztonságos, nem növeli a hipoglikémia kockázatát.²⁷ A kombinált kezelés alkalmazása ugyanakkor körütekintést igényel idős, gyenge általános állapotú betegek esetében. Összeségében vizsgálatunk, összhangban a nemzetközi irodalommal, megerősíti a kombinált DMD-kezelés szinergista hatását. A kombinált DMD-kezelés megfontolandó a T2DM terápiájában mind a glikémiás és testsúlykontroll, illetve a kardio-renális protekció szempontjából. Eredményeink a korlátozott betegszám ellenére felhívják a figyelmet arra, hogy az érlelmeszedés talaján kialakuló szövődmények a hazai betegpopulációban is gyakoriak, ezért rendszeres szűrésük nagy jelentőségű, és a szénhidrát- és lipidanyagcsere mellett a nem szokványos, de a rutin laborvizsgálatok alapján meghatározható gyulladásos paraméterek ellenőrzése is lehetséges.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACR: albumin-kreatinin hányados (albumin-creatinin ratio); **ASCVD:** ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (atherosclerotic cardiovascular disease); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **CAD:** stabil koronáriabetegség (coronary artery disease); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **DMD:** diabetes kórlefordását módosító gyógyszerek (diabetes modifying drugs); **eGFR:** becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista; **HDL-C:** nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (high density lipoprotein-cholesterol); **LDL-C:** kis sűrűségű koleszterin (low density lipoprotein - cholesterol); **MLR:** monocita-limfocita arány (monocyte-to-lymphocyte ratio); **NLR:** neutrofil-limfocita arány (neutrophil-to-lymphocyte ratio); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium/glucose cotransporter 2); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al.: IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183: 109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
2. Kempler P: A 2-es típusú cukorbetegség incidenciája, prevalenciája, a kórházi kezelés mutatói és a betegség költségei hazánkban. *Diabetol Hung* 2022; 30(2): 69-76. doi:10.24121/dh.2022.5.2
3. Parker ED, Lin J, Mahoney T, et al.: Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care* 2024; 47(1): 26-43. doi:10.2337/dci23-0085
4. Kiss Z, Jermendy G, Roksztin G, et al.: A 2-es típusú hazai cukorbetegség többelhalálozásának nem és korcsoport szerinti értékelése. *Diabetol Hung* 2021; 29(3): 161-173. doi:10.24121/dh.2021.15
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, et al.: Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death. Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015; 132(10): 923-931. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796

6. de Boer IH: Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2011; 305(24): 2532-2539. doi:10.1001/jama.2011.861
7. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P: Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(2): 73-81. doi:10.1038/nrneph.2015.173
8. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.: Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9854): 1662-1673. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6
9. Paulus WJ, Tschöpe C: A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(4): 263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092
10. Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, et al.: Body Mass Index and Risk for End-Stage Renal Disease. *Ann Intern Med* 2006; 144(1): 21-28. doi:10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006
11. Ostrominski JW, Thierer J, Claggett BL, et al.: Cardio-Renal-Metabolic Overlap, Outcomes, and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2023; 11(11): 1491-1503. doi:10.1016/j.jchf.2023.05.015
12. Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al.: From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 92. doi:10.1186/s12933-021-01281-y
13. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus körimzéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Eü Közlöny* 2023; 73(13): 1137-1246.
14. Kempler P: A kardiometabolikus rizikó csökkentésének fontossága 2-es típusú cukorbetegségben. *Diabetologia Hungarica* 2022; 30(Suppl. 1): 18-27. doi:10.24121/dh.2022.S1.3
15. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
16. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
17. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al.: Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391(2): 109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
19. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al.: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 392(20): 2001-2012. doi:10.1056/NEJMoa2501006
20. 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
21. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al.: 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
22. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al.: Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J* 2021; 42(1): 113-131. doi:10.1093/eurheartj/ehaa099
23. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC: Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86(4): 449-451. doi:10.1016/S0002-9149(00)00963-2
24. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, et al.: Predictive Value of Low Relative Lymphocyte Count in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Insights from the EVEREST Trial. *Circ Heart Fail* 2012; 5(6): 750-758. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.970525
25. He J, Bian X, Song C, et al.: High neutrophil to lymphocyte ratio with type 2 diabetes mellitus predicts poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a large-scale cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 156. doi:10.1186/s12933-022-01583-9
26. Murat SN, Yarlioglues M, Celik IE, et al.: The Relationship Between Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Bare-Metal Stent In-Stent Restenosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23(3): 235-240. doi:10.1177/1076029615627340
27. Li C, Luo J, Jiang M, et al.: The Efficacy and Safety of the Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838277. doi:10.3389/fphar.2022.838277
28. Jensen MH, Kjolby M, Hejlesen O, et al.: Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users. *Diabetes Care* 2020; 43(6): 1209-1218. doi:10.2337/dci19-2535
29. Lopez PD, Bhatia K, Bohra C, et al.: Benefits of Adding Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists to Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetic Patients With Atherosclerotic Disease and Heart Failure. *Am J Cardiol* 2022; 181: 87-93. doi:10.1016/j.amjcard.2022.07.012
30. Simms-Williams N, Treves N, Yin H, et al.: Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. *BMJ* 2024; 385: e078242. doi:10.1136/bmj-2023-078242
31. Marfella R, Prattichizzo F, Sardù C, et al.: GLP-1 receptor agonists-SGLT-2 inhibitors combination therapy and cardiovascular events after acute myocardial infarction: an observational study in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23: 10. doi:10.1186/s12933-023-02118-6
32. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, et al.: 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol* 2022; 38(8): 1153-1167. doi:10.1016/j.cjca.2022.04.029