



GLP1-receptor-agonisták: antidiabetikumok kardiovaszkuláris előnnyel

Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Jermendy György, 1106 Budapest, Maglódi út 89–91.

E-mail: gyjermendy@gmail.com

A GLP1-receptor-agonisták a 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezelésében használatos új antidiabetikumok. Injektábilis készítmények, az első orális változat (szemaglutid tablettá) várhatóan 2020 második felében fog a hazai betegek rendelkezésére állni. A GLP1-receptor-agonisták kardiovaszkuláris szempontból valamennyien biztonságosak, de használatuk során – készítménytől függő mértékben – kardiovaszkuláris előny is várható. A jelenlegi közlemény a GLP1-receptor-agonistákkal a 2015–2019 között publikált hét nagy, randomizált, kontrollált klinikai tanulmány eredményeit összegzi. Az előnyös kardiovaszkuláris hatást bizonyító öt tanulmány metaanalízise szerint a kimeneteli események alakulása terén nem volt értékelhető különbség az átvészelt/igazolt kardiovaszkuláris betegségben szenvedők és a csak kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel rendelkezők között. Ez azt jelenti, hogy az antihyperglykaemiás terápia megválasztása terén éles határral nem különülnek el a teendők a primer és a szekunder prevenció terén. Az áttekintett klinikai tanulmányok nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy a 2-es típusú diabéteszben kiemelt jelentőségűvé vált a kardiovaszkuláris kockázat mérlegelése. A 2019-ben megújult szakmai irányelvek egyértelműen ajánlják, hogy a nagy vagy igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező 2-es típusú cukorbeteg antihyperglykaemiás terápia tartalmazzon kardiovaszkuláris előnnyel bizonyítottan rendelkező készítményt. Ennek a terápiás lépésnek a sikerét a diabetológusok és kardiológusok együttműködése alapozhatja meg.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabétesz, cukorbeteg-gondozás, antidiabetikus kezelés, GLP1-receptor-agonisták, kardiovaszkuláris kockázat

GLP1-receptor agonists – antidiabetic drugs with cardiovascular benefit

GLP1-receptor agonists should be considered as relatively new antihyperglycemic agents for treating patients with type 2 diabetes. They can be used subcutaneously, while the first oral derivative agent (semaglutid tablet) will be available soon in 2020. GLP1-receptor agonists proved to be safe in cardiovascular trials, however, cardiovascular benefits were also observed in certain trials. In this article, results of randomized, controlled cardiovascular trials with GLP1-receptor agonists published between 2015 and 2019 are reviewed. No effect differences were observed between patients with cardiovascular risk factors only and those with established cardiovascular diseases in five trials with cardiovascular benefit. This result strengthens the view that stratifying cardiovascular risk rather than making a distinction between primary and secondary prevention should be considered more appropriate when considering the initiation of antihyperglycemic therapy with GLP1-receptor agonists in patients with type 2 diabetes. The results of cardiovascular trials with GLP1-receptor agonists provided substantial arguments for considering cardiovascular risks at treatment initiation or combination. Several guidelines were updated in 2019 underlying the importance of using antidiabetic drugs with proven cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes and high or very high cardiovascular risk. For this reason, diabetologists and cardiologists should work in close collaboration.

Keywords: type 2 diabetes, diabetes care, antidiabetic drugs, GLP1-receptor agonists, cardiovascular risk

A diabetológiai gyakorlatban a cukorbeteg-gondozás vezető elve hosszú éveken keresztül a minél jobb anyagcsere-egyensúly elérésére való törekvés volt. Ennek indokoltságát 1-es típusú diabéteszben az 1993-ban publikált DCCT-vizsgálat (Diabetes Control and Complications Trial) eredménye és annak évtizedekre elnyúló utánkötése igazolta: intenzív inzulinkezeléssel tartósan jó anyagcserehelyzet biztosítható, ennek révén a microangiopathiás szövődmények (retino-, neuro- és nephropathia diabetica) megelőzhetők, illetve progressziójuk csökkenthető (1). A kardiovaszkuláris események terén az előny azonban csak az utánkötés során vált igazolhatóvá, megalapozva ezzel a metabolikus memória fogalmát (2, 3). A cukorbeteg-populáció döntő többségét a 2-es típusú diabéteszben szenvedők alkotják, ebben a diabétesztípusban a terápiás törekvéseink szemlélete az elmúlt néhány évben jelentősen megváltozott. A változást egyrészt az generálta, hogy a 2008–2009-ben publikált nagy, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok (amelyek az akkor használatos készítményekkel a jobb vs. kevésbé jó anyagcserehelyzet hatását ítélték meg) kissé kiábrándító eredménnyel zárultak: a kardiovaszkuláris események terén a vizsgálat tartama alatt előnyt nem lehetett igazolni (4, 5, 6). Kicsit kedvezőbb kép bontakozott ki a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) utánkötéséből, amikor is kiderült, hogy a metabolikus örökség révén végül a kardiovaszkuláris szövődmények előnyösebben alakultak a korábban intenzíven (vs. konvencionálisan) kezelték körében (7, 8, 9). Ebben a diabétesztípusban azonban a szemléletváltozást a 2008 után elindult, ún. kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok eredményei alapozták meg.

A kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok elvégzését a hatóságok (a rosiglitazonnal kapcsolatos váratlan, kedvezőtlen megfigyelést követően) azért írták elő 2008-ban, hogy kardiovaszkuláris szempontból aggályos készítmény ne kerülhessen be a mindennapi klinikai gyakorlatba (10). Az előírás nyomán minden új, innovatív antidiabetikum kardiovaszkuláris biztonságosságát megfelelően kivitelezett tanulmánnyal dokumentálni kell. Az antidiabetikumok terén érdekelt gyógyszerfejlesztő cégek sorra indították el az új, innovatív antidiabetikumokkal ezeket a vizsgálatokat a 2-es típusú diabéteszben szenvedő, fokozott kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek körében.

A diabetológia terén az elmúlt mintegy másfél évtizedben három új, innovatív hatástani csoport képviselőit ismerhettük meg, a forgalomba került készítmények a 2-es típusú diabétesz új terápiás megközelítését biztosították. A DPP4 (dipeptidilpeptidáz-4)-gátlók orális antidiabetikumok, hazánkban öt képviselőjét használjuk. Kardiovaszkuláris szempontból ugyan biztonságosak, de ezen a téren többletelőnnyel nem rendelkeznek (11). Az SGLT (nátrium-glükóz kotranszporter)-2-gátlók szintén orális antidiabetikumok, amelyekről a 2015–2019 között végzett randomizált klinikai vizsgálatok nyomán

kiderült, hogy az antihyperglykaemiás hatáson túlmutató kardiológiai és nefrológiai előnnyel is rendelkeznek (12, 13). A GLP1 (glükagonszerű-peptid-I)-receptor-agonisták első képviselői injektábilis készítmények voltak, 2020-ban azonban az első orális kiszáradású forma megjelenése is várható. A GLP1-receptor-agonisták kardiovaszkuláris szempontból valamennyien biztonságosak, de használatuk során – készítménytől függő mértékben – kardiovaszkuláris és renális előny is várható (14, 15). A jelenlegi közlemény a GLP1-receptor-agonisták hatásmechanizmusának rövid áttekintése után a 2015–2019 között végzett nagy klinikai tanulmányok eddigi eredményeit összegzi, rámutatva arra, hogy az új evidenciák nyomán hogyan került előtérbe 2-es típusú diabéteszben a kardiovaszkuláris kockázat kiemelt jelentőségű mérlegelése. A közlemény a szakmai útmutatók ezzel kapcsolatos új ajánlásainak összegzésével, s a közeljövő várható fejleményeinek áttekintésével zárul.

A GLP1-receptor-agonisták hatásmechanizmusa

Az injektábilis GLP1-receptor-agonisták eléggé heterogén hatástani csoportot alkotnak. Ebből adódóan alapvető hatásmechanizmusukon túlmenően sajátos tulajdonságaikkal összefüggő egyedi jellegzetességekkel is rendelkeznek (16).

A GLP1-receptor-agonisták az inkretintengelyen hatnak – hatástani csoportra jellemző általános tulajdonságként – ellenállnak a DPP4-enzim degradációt eredményező hatásának. A csoport valamennyi képviselője a pancreas béta- és alfa-sejtein hatva, glükózdependens módon javítja az inzulinszekréciót és csökkenti a glükagonelválasztást. Alkalmazásuk 2-es típusú diabéteszben lehetséges, csökkentik az éhomi és az étkezés utáni vércukor, illetve a HbA_{1c} értékét. Csökkentik az étvágyat, fokozzák a teltségérzést, csökken a testsúly, valamelyest mérséklődik a vérnyomás, idővel javul a lipidprofil. Antihyperglykaemiás hatáson túlmutató olyan pleiotrop tulajdonságokkal is rendelkeznek, amelyek kardiovaszkuláris és renális szempontból hosszabb távon előnyt jelentenek a betegek számára. Egyes képviselőik esetében jelenleg humán körülmények között vizsgálják az NAFLD (nem alkoholos zsírmáj) befolyásolásának lehetőségét. Az antiateroszklerotikus hatás összetett, a kardiovaszkuláris védelem hátterében a metabolikus környezet javulása, a testsúly csökkenése, a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők előnyös változása áll, de szerepe van a szív- és érrendszerben található GLP1-receptorokra kifejtett közvetlen hatásoknak is (1. táblázat).

Külön említést érdemel, hogy a GLP1-receptor-agonista készítmények a hypoglykaemia kockázatát önmagukban alkalmazva – a glükózdependens hatásmóddal összefüggésben – érdemben nem növelik.

1. TÁBLÁZAT. A GLP1-receptor-agonisták kedvező kardiovaszkuláris hatásában szerepet kapó tényezők

Hatás fő helye	Hatások
Pancreas béta-sejt, alfa-sejt	Inzulinszekréció nő
	Glükagonszekréció csökken
	Metabolikus milió javul
	Hypoglykaemia-kockázat nem nő
Központi idegrendszer	Teltségérzés nő
	Testsúly csökken
Máj, izomzat, zsírszövet	Inzulinrezisztencia csökken
	Steatosis hepatis csökken
	Inflammáció csökken
	Citokinek (interleukin-6, tumornekrózis-faktor-alfa) szintje csökken
Szív	Miokardiális kontraktilitás nő
	Glükózfelvétel nő
	Iszkémiás tolerancia javul
Érrendszer	Endothelfunkció javul
	Artériás falmerevség (stiffness) csökken
	Inflammáció csökken
	Plakkstabilitás nő
Vese	Albuminuria csökken
Klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők	Vércukor, HbA _{1c} csökken
	Lipidprofil javul
	Vérnyomás csökken

Kombinációs terápiában alkalmazva hypoglykaemia előfordulhat, de ilyenkor általában ki szokott derülni, hogy a túl alacsony vércukorérték kialakulásáért a jelen lévő szulfanilurea-készítmény vagy inzulin a felelős. A hypoglykaemia-kockázat csökkentése nemcsak diabetológiai, hanem kardiológiai szempontból is fontos, hiszen a túl alacsony vércukorértékek provokálhatják a kamrai ectopiákat, a malignus ritmuszavarok kialakulását, amelyek olykor (gyakrabban az éjszakai órákban) súlyos vagy fatális következményekkel is járhatnak. Ezért fontos az antihyperglykaemiás terápia

bővítésekor, hogy olyan készítményt válasszunk, amely úgy javítja a glikémiás kontrollt, hogy nem növeli a hypoglykaemia kockázatát.

Csoportosításuk történhet szerkezetük alapján (exen- din-4-alapú, GLP1-alapú), farmakokinetikai tulajdon- ságaik alapján (rövid és hosszú hatásúak) és méretük alapján (kis és nagy molekulásúkkal rendelkezők) (2. táblázat). A klinikai gyakorlatban az utóbbi meghatároz- za az adagolás gyakoriságát, ami a betegek életminő- sége szempontjából fontos körülmény. Az egyedi tulaj- donságokkal összefüggésben egyes készítményeknél markánsabban jelenik meg a testsúlycsökkentő hatás, aminek jelentősége a betegek jó részében felértékelő- dik. A táblázatban szereplő albiglutidot regisztrálták, a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatot is elvé- gezték, a készítmény azonban üzletpolitikai meggondo- lások nyomán mind ez ideig nem került forgalomba. Az injektábilis szemaglutid hazánkban közel két éve elér- hető, heti egyszeri adagolású GLP1-receptor-agonista. A készítménynek azonban per os adagolható változa- tát is kifejlesztették, ezzel kapcsolatban a regisztráci- óhoz szükséges vizsgálatokat (PIONEER) elvégezték, a kardiovaszkuláris – regisztráció előtti (pre-approval) – vizsgálat eredményei is ismeretesek, a készítmény hazai bevezetése 2020 második felében várható.

A diabetológiai gyakorlatban fontos, hogy néhány éve elérhetővé váltak a GLP1-receptor-agonista + bázis- inzulín fix kombinációk is, hazánkban saját tapasztalato- kat a liraglutid + degludek inzulin, illetve a lixiszenatid + glargin inzulin 100 E/ml készítményekkel szerezhettünk.

GLP1-receptor-agonisták kardiovaszkuláris biztonságosságát/előnyét megítélő randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok

A készítményeket a 2-es típusú diabetesz kezelésében alkalmazzuk, jellemző módon kombinációs kezelési for- mában. Az antihyperglykaemiás kezelés első szere a jelenleg érvényes diabetológiai jellegű szakmai irányel-

2. TÁBLÁZAT. Az injektábilis GLP1-receptor-agonisták felosztása és jellegzetességei

Szerkezet		Farmakokinetikai tulajdonság		Méret (molekulásúly)	
Exen- din-4-alapú	GLP1-alapú	Rövid hatású	Hosszú hatású	Kicsi	Nagy
exenatid napi 2× exenatid heti 1× lixiszenatid	liraglutid szemaglutid albiglutid** dulaglutid	exenatid napi 2× lixiszenatid	liraglutid* exenatid heti 1× szemaglutid albiglutid** dulaglutid	liraglutid exenatid napi 2× exenatid heti 1× lixiszenatid szemaglutid	albiglutid** dulaglutid
Szerkezetből adódó jellegzetesség		Farmakokinetikából adódó jellegzetesség		Méretből adódó jellegzetesség	
antitestképződés nő		gyomorürülés lassul, étkezés utáni vércukor csökken		cerebrális penetráció, étvágy csökken, testsúly csökken	

*hatástartam alapján intermediárnak minősíthető, de tulajdonsága egyezik a hosszú hatástartamú GLP1-receptor-agonistákkal

**regisztrált készítmény, de nem hozták forgalomba

vek szerint a metformin. A továbblépésnél napjainkban jelentősen felértékelődött a választandó antidiabetikum bizonyított kardiovaszkuláris (és renális) előnye. Ilyen előnnyel jelenleg a GLP1-receptor-agonisták egyes készítményei, illetve az SGLT-2-gátlók rendelkeznek.

A GLP1-receptor-agonisták kardiovaszkuláris biztonságosságát (és előnyét) igazoló tanulmányok eredményeit 2015-től kezdődően ismerhettük meg. Az egyes tanulmányok fontosabb alapadatait a 3. táblázat, eredményeit a 4. táblázat összegzi. A vizsgálatokat – csak a leglényegesebb adatokat említve – a publikáció időrendjében soroljuk fel.

ELIXA

Az ELIXA-vizsgálat (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome) igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező (akut koronáriszindrómát fél éven belül elszenvedett, vagy instabil angina miatt hospitalizált) 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében igazolta, hogy a lxiszenatid kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítmény (a noninferioritás teljesült). A medián 2,1 évig tartó tanulmány kardiovaszkuláris előnyt azonban nem bizonyított (17). Mint a későbbiekben kiderült, akut koronáriszindrómát szenvedő betegek körében a későbbiekben nem végeztek kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatot.

EXSCEL

Az EXSCEL-vizsgálatot (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) a heti egyszeri exenatid kardio-

vaszkuláris biztonságosságának megítélése érdekében tervezték 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek körében. Az elsődleges végpont alapján a heti egyszeri exenatid kardiovaszkuláris biztonságossága igazolódott, de szuperioritást a placeboághoz viszonyítva kimutatni nem lehetett (esélyhányados 0,91; 95% CI: 0,83–1,00; $p < 0,001$ for noninferiority, $p = 0,06$ for superiority). Figyelmet érdemel az ösztörtalítás alakulása (esélyhányados 0,86; 95% CI: 0,77–0,97), amelyet nem minősítettek szignifikánsnak a statisztikai analízis előre elhatározott hierarchikus rendszere miatt (18).

LEADER

A LEADER-vizsgálat (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome) fokozott kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében igazolta, hogy a liraglutid kardiovaszkuláris szempontból nemcsak biztonságos, hanem előnyös készítmény is, miután (placebohoz viszonyítva) a 3 pontos MACE ritkábban fordult elő (relatív kockázat-csökkenés 13%), visszaszorítható volt az összhálozás (relatív kockázat-csökkenés 15%), a kardiovaszkuláris halálozás (relatív kockázat-csökkenés 22%) és a nephropathiás szövödmények gyakorisága (relatív kockázat-csökkenés 22%). Fontos körülmény az adatok robusztus volta, ami adódik az esetszámból, a jelentősebb követési időből és abból a tényből, hogy a fontosabb klinikai események azonos irányba változtak (még akkor is, ha egy-egy esemény változása a statisztikai értékelhetőség határát nem érte el) (19).

3. TÁBLÁZAT. GLP1-receptor-agonistákkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabéteszben: főbb jellemzők

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	Harmony Outcome	REWIND	PIONEER-6
Publikáció éve	2015	2016	2016	2017	2018	2019	2019
Vizsgálati készítmény	lixisenatid vs. placebo	liraglutid vs. placebo	szemaglutid sc. vs. placebo	exenatid QW vs. placebo	albiglutid vs. placebo	dulaglutid vs. placebo	szemaglutid (per os) vs. placebo
Összbetegszám (n)	6068	9340	3297	14 752	9463	9901	3183
CV-betegséggel n (%)	6068 (100,0%)	6775 (72,5%)	2735 (83,0%)	10 782 (73,1%)	9463 (100,0%)	3114 (31,5%)	2695 (84,7%)
CV kockázati tényezővel önállóan n (%)	0	2565 (27,5%)	562 (17,0%)	3970 (22,9%)	0	6221 (68,5%)	488 (15,3%)
Kórelőzményben HF (%)	22,5	17,9	23,6	16,2	20,2	8,6	NA
Életkor (év)	60,3	64,3	64,6	62,0	64,2	66,2	66,7
Diabétesztartam (év)	9,2	12,9	13,9	12,0	14,2	10,5	14,9
HbA _{1c} beválasztáskor (%)	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,3	8,2
Követési idő (év)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,5	5,4	1,3
Elsődleges kimene-teli végpont	4 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE	3 pontos MACE

MACE: Major Adverse Cardiovascular Event (súlyos, nem várt kardiovaszkuláris esemény), CV: kardiovaszkuláris, HF: heart failure (szívelégtelenség),

NA: nincs adat, QW: heti egyszer adandó

3 pontos MACE: kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktusz, nem végzetes stroke

4 pontos MACE: kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktusz, nem végzetes stroke, instabil angina miatti hospitalizáció

4. TÁBLÁZAT. GLP1-receptor-agonistákkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabéteszben: fontosabb kimeneteli események alakulása

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	Harmony Outcome	REWIND	PIONEER-6
	HR (95% CI) p-érték	HR (95% CI) p-érték	HR (95% CI) p-érték	HR (95% CI) p-érték	HR (95% CI) p-érték	HR (95% CI) p-érték	HR (95% CI) p-érték
Elsődleges végpont	1,02 (0,89–1,17) 0,81*	0,87 (0,78–0,97) 0,01*	0,74 (0,58–0,95) 0,02*	0,91 (0,83–1,00) 0,06*	0,78 (0,68–0,90) p=0,0006*	0,88 (0,79–0,99) 0,026*	0,79 (0,57–1,11) 0,17*
CV-halál	0,98 (0,78–1,22) 0,85	0,78 (0,66–0,93) 0,007	0,98 (0,65–1,48) 0,92	0,88 (0,76–1,02)	0,93 (0,73–1,19)	0,91 (0,78–1,06)	0,49 (0,27–0,92)
Nem végzetes miokardiális infarktus	1,03 (0,87–1,22) 0,52	0,86 (0,73–1,00) 0,046	0,74 (0,51–1,08) 0,12	0,97 (0,85–1,10)	0,75 (0,61–0,90)	0,96 (0,79–1,15)	1,18 (0,73–1,90)
Nem végzetes stroke	1,12 (0,79–1,58) 0,54	0,86 (0,71–1,06) 0,16	0,61 (0,38–0,99) 0,04	0,85 (0,70–1,03)	0,86 (0,66–1,14)	0,76 (0,62–0,94)	0,74 (0,35–1,57)
Szívélegtelenség miatti hospitalizáció	0,96 (0,75–1,23) 0,75	0,87 (0,73–1,05) 0,14	1,11 (0,77–1,61) 0,57	0,94 (0,78–1,13)	0,85 (0,70–1,04)	0,93 (0,77–1,12)	0,86 (0,48–1,55)
Össz-halálozás	0,94 (0,78–1,13) 0,50	0,85 (0,74–0,97) 0,02	1,05 (0,74–1,50) 0,79	0,86 (0,77–0,97)	0,95 (0,79–1,16)	0,90 (0,80–1,01)	0,51 (0,31–0,84)

HR: esélyhányados (hazard ratio), CV: kardiovaszkuláris

*p értéke szuperioritást testelve (a non-inferioritás kritériuma valamennyi vizsgálatnál teljesült)

SUSTAIN-6

A SUSTAIN-6-vizsgálat (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) a heti egyszer adandó szemaglutiddal folyt, ún. regisztráció előtti (pre-approval) 3. fázis vizsgálatként, a készítmény kardiovaszkuláris biztonságosságának megítélése érdekében. A tanulmány a szemaglutid kardiovaszkuláris biztonságosságán túlmutató előnyt is igazolt, miután az összevont elsődleges végpont (3 pontos MACE [súlyos, nem várt kardiovaszkuláris esemény]) terén 26%-os, statisztikailag értékelhető relatív kockázat-csökkenést lehetett igazolni. Említést érdemel még, hogy a nem fatális stroke terén 39%-os relatív kockázat-csökkenést figyeltek meg (20).

HARMONY Outcomes

A HARMONY Outcomes eredményei szerint a heti egyszer subcutan adandó albiglutid (vs. placebo) 22%-kal, statisztikailag értékelhetően csökkentette a 3 pontos MACE kialakulását kardiovaszkuláris betegség(ek)ben szenvedő 2-es típusú cukorbetegség körében. Egyértelmű, hogy a vizsgálat során nemcsak a non-inferioritás, hanem a szuperioritás kritériuma is teljesült (21). Sajnálatos, hogy mai tudásunk szerint a készítmény forgalmazásával a fejlesztő cég – üzletpolitikai és nem biztonságossági okok miatt – felhagyott. Vannak azonban olyan vélemények is, amelyek szerint az albiglutid története még nem ért véget, s lehet, hogy mások érdeklődni fognak a már bevizsgált és bizonyított készítmény iránt a jövőben.

REWIND

A REWIND-vizsgálat (Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes) indításakor (2011-ben) még nem állt rendelkezésre hatósági előírásnak megfelelő, 2-es típusú diabéteszben szenvedők körében végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat eredménye. Ezt tekintve mindenképpen ambiciózusnak tartható a vizsgálat szuperioritás igazolását megcélzó tervezése. Az átvészelt kardiovaszkuláris betegséggel rendelkezők aránya csak 31,5% volt, következésképpen a betegek között nagyobb arányban szerepeltek a csak kockázati tényezőkkel rendelkezők. Ugyancsak említésre érdemes, hogy a beválasztási HbA_{1c}-értéknek csak felül volt határa (alul nem), ezért viszonylag több olyan beteg kerülhetett be a vizsgálatba, akiknek HbA_{1c}-értéke nem volt markánsan emelkedett. Az elsődleges végpontban megfigyelt, statisztikailag igazolható 12%-os relatív kockázat-csökkenés alapján egyértelmű, hogy a dulaglutid kardiovaszkuláris szempontból nemcsak biztonságos, hanem előnyös is (22).

PIONEER-6

A PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) vizsgálat sorozat az orális szemaglutid hatékonyságát és biztonságosságát teszteli. A PIONEER-6-tanulmány 3.A fázis, regisztráció előtti, kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat volt. A kettős vak, a véletlen besorolás elvét követő, placebokontrollos vizsgálatban fokozott kardiovaszkuláris kockáza-

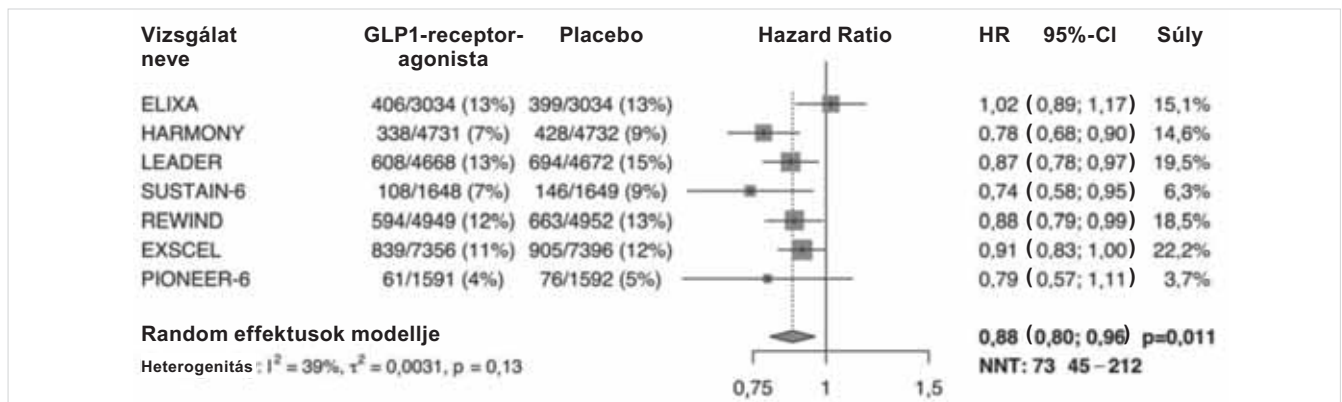
tú, 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek vettek részt. Az aktív ágon a betegek per os szemaglutidot kaptak naponta egyszer, a dózist fokozatosan emelték napi 14 mg-ig, az összehasonlító ágon placebo szerepelt. Az elsődleges végpont relatív kockázat-csökkenése 21% volt, a noninferioritás kritériuma teljesült, szuperioritás nem volt igazolható. A kardiovaszkuláris és az összhalálos relatív kockázata számottevően csökkent (51% és 49%) (23).

Az eddigi vizsgálatokból levonható következtetések

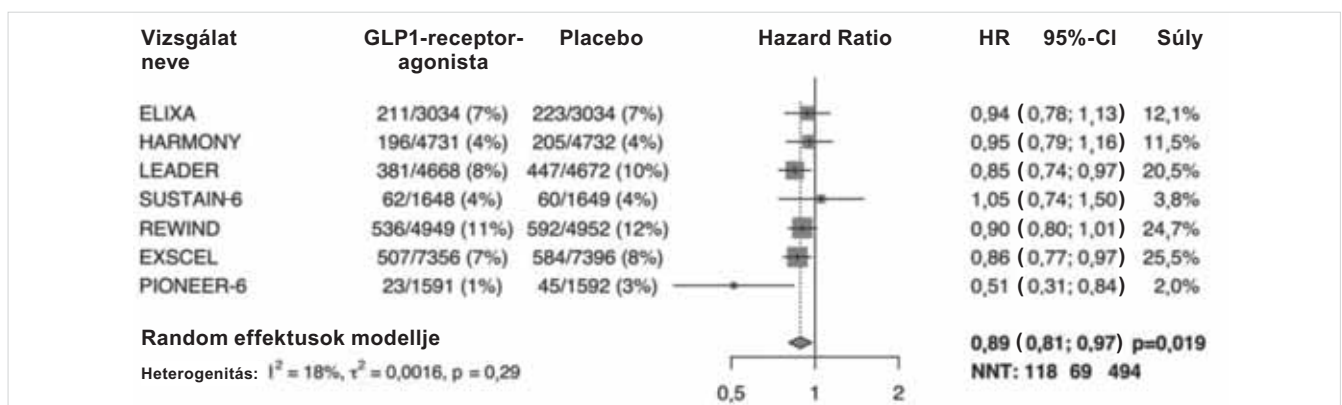
Az elsődleges végpont alakulása négy vizsgálatban (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND) statisztikailag értékelhető kardiovaszkuláris előnyt igazolt placeboval szemben. Az ELIXA-vizsgálat volt az egyetlen, amely az elsődleges végpont alakulása terén neutrális eredménnyel zárult. Erre a vizsgálatra jellemző volt, hogy akut koronáriszindrómában szenvedőket vontak be, a vizsgálat viszonylag rövid tartamú volt, s elsődleges végpontként 4 pontos MACE szerepelt. Az EXSCCEL-vizsgálat esetében a kardiovaszkuláris előny csak

trendszerűnek nevezhető ($p=0,06$), a vizsgálati eredmények alakulására befolyással lehetett, hogy a vizsgálati készítmény szedését abbahagyók aránya igen magas (43%) volt. A PIONEER-6-vizsgálat esetében szintén csak trendszerű előny mutatkozott, noha a relatív kockázat-csökkenés 21% volt. A széles megbízhatósági tartomány miatt (ami a viszonylag kisebb betegszámból adódhatott) statisztikai erő nem volt kimutatható.

A hét vizsgálat metaanalízise szerint az elsődleges végpont (3 pontos MACE) relatív kockázat-csökkenése 12% volt (HR [esélyhányados] 0,88 (95% CI [konfidencia intervallum]: 0,80–0,96; $p=0,011$) (1. ábra). Előnyösen alakult az összhalálos is (HR 0,89; 95% CI: 0,97; $p=0,019$) (2. ábra). A metaanalízis további eredményei is egyértelműen a GLP1-receptor-agonisták előnyét igazolta (vs. placebo) 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek körében (kardiovaszkuláris halál: HR 0,88; 95% CI: 0,79–0,98; $p=0,025$; végzetes vagy nem végzetes miokardiális infarktus: HR 0,91; 95% CI: 0,82–1,02; $p=0,082$; végzetes vagy nem végzetes stroke: HR 0,84; 95% CI: 0,76–0,94; $p=0,008$; szívéltelenség miatti hospitalizáció: HR 0,92; 95% CI: 0,86–0,97; $p=0,014$). Valamennyi kimeneteli esemény statisztikailag jól értékelhető módon csökkent, kivéve a végzetes és nem



1. ÁBRA. GLP1-receptor-agonistákkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok metaanalízise: a 3 pontos MACE (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes stroke, nem végzetes miokardiális infarktus összevont végpontja) alakulása. Forrás: Marsico F, et al. Eur Heart J 2020; a kiadó engedélyével. NNT: numbers needed to treat



2. ÁBRA. GLP1-receptor-agonistákkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok metaanalízise: az összhalálos alakulása. Forrás: Marsico F, et al. Eur Heart J 2020; a kiadó engedélyével. NNT: numbers needed to treat

végzetes miokardiális infarktus alakulását, ahol az előny csak trendszerűnek ($p=0,082$) minősíthető (24).

A metaanalízis külön elemezte annak az öt vizsgálatnak (LEADER, EXSCEL, SUSTAIN-6, REWIND, PIONEER-6) az adatait, ahol a beválasztott betegek között voltak átvészelt/igazolt kardiovaszkuláris betegség(ek)ben szenvedők és olyanok is, akiknél csak kardiovaszkuláris kockázati tényezők voltak jelen. Ezt a két csoportot összehasonlítva statisztikailag értékelhető különbség nem mutatkozott (HR 1,06; 95% CI: 0,85–1,34; $p=0,495$), ami azt jelenti, hogy a hatásban nem volt értékelhető különbség az átvészelt/igazolt kardiovaszkuláris betegségben szenvedők és a csak kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel rendelkezők között (24). Ez a legújabb adat kicsit más megvilágításba helyezi a 2-es típusú diabéteszben eddig megszokott primer és szekunder kardiovaszkuláris prevenció kérdéskörét, miután az antihyperglykaemiás terápia megválasztása terén éles határral nem különülnek el a teendők (25).

Érdemes megemlíteni, hogy más szerzők is elvégezték a jelenleg áttekintett hét vizsgálat metaanalízisét (26) és voltak olyanok, akik az egymástól eltérő eredmények magyarázatára kerestek választ (27). Értelemszerűen az egyes vizsgálatokban szereplő betegcsoportok egymástól eltértek, nem voltak azonosak a vizsgálati tervek, a beválasztási kritériumok, más-más készítményt teszteltek, továbbá egy új adatelemzés eredménye arra utal, hogy komoly jelentősége lehetett a gyógyszeres (GLP1-receptor-agonista) terápia tartamának is (27).

Elvégezték az injektábilis és az orális szemaglutiddal végzett két vizsgálat (SUSTAIN-6 és PIONEER-6) öszszevont, post hoc analízisét is. Az eredmények tovább erősítik a szemaglutidnak a 3 pontos MACE alakulása terén észlelt előnyét. Az adatok ugyanakkor arra is utalnak, hogy a szemaglutid esetében a bevitel módjának (hetente egyszer szubkután vagy naponta egyszer per os) a kardiovaszkuláris kimenetel alakulása terén nincs igazán jelentősége (28).

Nem vitás, hogy a kardiovaszkuláris kockázat becslése, mérlegelése, a kockázatbesorolás kiemelt fontosságúvá vált diabéteszben. Az Európai Kardiológiai Társaság ajánlása szerint ezen a téren három kategória (igen nagy, nagy, mérsékelt kockázat) különíthető el (29). A kockázatbesorolás ugyanakkor kijelöli a teendőket is, miután igen nagy és nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén olyan antidiabetikumot indokolt választani, amelynek kardiovaszkuláris előnye bizonyított. A GLP1-receptor-agonisták csoportjában ez a liraglutid, az injektábilis szemaglutid, a dulaglutid és az albiglutid esetében teljesül. Meg kell azonban e helyen jegyezni, hogy az SGLT2-gátlók csoportjának képviselői is bizonyított kardiovaszkuláris és renális előnnyel rendelkeznek (a részleteket egy külön dolgozat fogja tartalmazni). A fentiek nyomán nyilvánvaló, hogy a diabetológusoknak és a kardiológusoknak az eddigieknél

szorosabban együtt kell működniük, beleértve a szakmai eszmecserétől a kölcsönös konzultációig terjedő lehetőségeket.

Megújult szakmai irányelvek, a betegellátás gyakorlati vonatkozásai

A 2-es típusú diabétesz kezelésével kapcsolatos szakmai irányelvek 2019-ben megújultak. A diabetológiai jellegű irányelvekben megjelent a kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező antidiabetikumok mihamarabbi beépítésének indokoltsága (30, 31). A kardiológiai indíttatású irányelvek egészen markánsan fogalmazzák meg ennek szükségességét, adott esetben már elsőként választott készítményként megjelölve a kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező antidiabetikumokat (29). A hazai diabetológiai szakmai irányelv megújítása rövid időn belül publikussá válik. Ebben az ajánlásban is jelentős hangsúlyeltolódás érhető tetten a kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező antidiabetikumok mihamarabbi beépítésének szorgalmazása érdekében.

Gyakorlati vonatkozásban meg kell említeni, hogy a cukorbeteg-gondozás során a diabetológusok igénybe veszik a dietetikusok, a diabetológiai szakápolók segítségét, aminek nagy jelentősége van a GLP1-receptor-agonistával kivitelezett terápiánál. A folyamatos betegoktatás, az eszközhasználat betanítása, ellenőrzése, a vércukor-önellenőrzés elsajátítása alapvetően meghatározzák az elkezdett terápia sikerét. Nem szabad megfeledkezni a gyakorlatban arról sem, hogy a támogatott formában történő GLP1-receptor-agonisták választása esetén is a felírhatóságot rendelet szabályozza, amelynek előírásaira a napi gyakorlatban figyelemmel kell lennünk. Hazánkban a GLP1-receptor-agonisták (az SGLT2-gátlókkal és a DPP4-gátlókkal együtt) 70%-os támogatásban részesülnek. Támogatott formában a 70% 1. pont szerint az alábbi indikációkban rendelhetők: „Dokumentált 2-es típusú cukorbetegségben, amennyiben életmód-terápia és metforminkezelés legalább 3 hónapig tartó alkalmazása ellenére a megfelelő szénhidrátanyagcsere-helyzet ($HbA_{1c} < 7\%$) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva vagy metformin-intolerancia, -kontraindikáció esetén szulfanilureával kombinálva, kettős/hármas kombinációs kezelés esetén az adott gyógyszer(ek) alkalmazási előírásában meghatározott kombinációs lehetőségek szerint. (A kombinációs készítmények önmagukban is megfelelnek a metforminnal, illetve a szulfanilureával való kombináció feltételének.)” A javaslatot kiállító és a gyógyszert rendelő orvos munkahelyére és szakképesítésére is vonatkoznak előírások. Javasolhat és írhat: diabetológiai szakellátóhely belgyógyász vagy gyermekgyógyász szakorvosa, járóbeteg-szakrendelés/fekvőbeteg-gyógyintézet belgyógyász vagy endokrinológus szakorvosa. Megkötés nélkül javaslatra írhat: háziorvos. A szakorvosi javaslat időtartama: 12 hónap.

A közeljövő várható fejleményei

A fent részletezett vizsgálatok eredményei jelzik, hogy a cukorbeteg-gondozás terén a kardiológusokkal való együttműködés egyre nagyobb jelentőségűvé válik. A diabetológusok számára kicsit szokatlan, de ettől még tény, hogy olyan antidiabetikumok kerültek be az antihyperglykaemiás terápia armamentáriumába, amelyek használata – az előnyös tulajdonságokból adódóan – több diszciplínán ível át. A kardiológusok már elkezdtek a saját tapasztalatszerzést a GLP1-receptor-agonistákkal, érdeklődésük talán még kifejezettebb az SGLT2-gátló készítményekkel kapcsolatban. A kardiológus kollégákra feltehetően nagyobb teher fog hárulni a cukorbeteg kardialis érintettségének közös vizsgálata terén, a diabetológusok számíthatnak a fokozódó konziliáriusi kérésekre, elsősorban akkor, ha GLP1-receptor-agonista készítmény beépítése látszik indokoltnak. Ehhez még hozzá kell venni, hogy az említett készítmények renális protekciót biztosító tulajdonságaiból adódóan a nefrológia szakemberei is fokozatosan növekvő arányban kapcsolódnak be a 2-es típusú diabéteszben szenvedők ellátásába (30). A diabetológia régi megállapítása szerint a cukorbeteg gondozása – az idült szövödmények miatt – előbb-utóbb multidiszciplináris feladatot jelent. Ez a megállapítás ma is helytálló a kiegészítéssel, hogy napjainkban az antihyperglykaemiás hatáson túlmutató, kardiovaszkuláris és renális előnnyel rendelkező antidiabetikumok alkalmazásakor az érintett szakmák megfelelő együttműködése már kezdettől fogva alapvetően hozzájárulhat a kezelés sikeréhez.

Napjainkban a 2-es típusú diabétesz gyógyszeres kezelése terén vannak még nyitott kérdések. A jelenleg érvényes nemzetközi és hazai szakmai irányelv szerint, gyógyszeres antihyperglykaemiás kezelés szükségessége esetén a metformin az elsőként választandó készítmény. Az ajánlás mellett több érv sorakoztatható fel, de vannak irányelvek, amelyek GLP1-receptor-agonisták vagy SGLT2-gátlók első szerként történő választását ajánlják nagy vagy igen nagy kardiovaszkuláris kockázat és/vagy renális protekció szükségessége esetén. Ezen a téren a szakmai érvek mellett figyelemmel kell lenni arra, hogy a gyógyszertámogatás lehetőségei egyetlen országban sem végtelenek és a betegek jó részénél a kezelés költségére is tekintettel kell lenni. Várható, hogy az új kezelési rendszerek költséghatékonyságáról majd egyre több adattal fogunk rendelkezni.

A GLP1-receptor-agonisták és az SGLT2-gátlók kardiovaszkuláris előnyös hatásának pontos magyarázatát még nem ismerjük, noha egyre több részadat válik ismertté. A két gyógyszercsoport hatásmechanizmusa érdemben eltér egymástól, erre a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok eredményei is utalnak. A GLP1-receptor-agonisták inkább az ateroszklerózis folyamatában szerepet kapó tényezőkre fejtenek ki

kedvező hatást, míg az SGLT2-gátlók előnyös hatása mögött a hemodinamikai tényezők változásának tulajdonítható nagyobb jelentőség.

A GLP1-receptor-agonisták első orális változata (szemaglutid tableta) várhatóan hazánkban is elérhető lesz 2020 második felében. Mindannyian várjuk a személyes tapasztalatszerzés lehetőségét, hiszen ez a terápiás opció várhatóan alapvetően átrendezi az orális antihyperglykaemiás kezelés eddigi gyakorlatát.

A kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok újabb eredményeit is várja a szakmai közvélemény. Bár szemaglutiddal kapcsolatban már ismeretesek regisztráció előtti (preapproval) kardiovaszkuláris kimenetelt vizsgáló tanulmányok (SUSTAIN-6, PIONEER-6) eredményei, a kardiovaszkuláris előny további megerősítésére 2019-ben elindították a SOUL-vizsgálatot (A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes). A randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 50 év feletti, kardiovaszkuláris betegségben vagy idült vesebetegségben szenvedő 2-es típusú cukorbetegek vehetnek részt, a tervezett betegszám (n=9642) jelentős, a vizsgálat zárása 2024-ben várható (33).

Végül a hazai szakemberek úgy gondolják, hogy az adott terápiás terület jelenleg érvényes gyógyszerterápiás rendeleteinek áttekintése az újabb szakmai evidenciák ismeretében időszerűvé vált.

Nyilatkozat

A közlemény megjelenését a Novo Nordisk Hungária Kft. támogatta.

Irodalom

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Intensive treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
3. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the „metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 582–586.
4. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
5. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
7. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33). Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.

9. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med* 2008; 359: 1618–1620.
10. Jermendy Gy. Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – az első 10 év tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 185–194.
11. Jermendy Gy, Winkler G. Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2016.
12. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T, et al. SGLT-2-gátlók a 2-es típusú diabetes mellitus terápiájában – update 2019 végén. *Metabolizmus* 2019; 17: 279–286.
13. Jermendy Gy, Wittmann I. SGLT-2-gátlók a diabetológiai gyakorlatban. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2019.
14. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T. Kardiovaszkuláris kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltás a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Metabolizmus* 2018; 16: 17–21.
15. Jermendy Gy. Kardiológiai vonatkozású diabetológiai újdonosságok. *Cardiologia Hungarica* 2018; 48: 151–161.
16. Winkler G. A hosszú hatású GLP1-receptoragonisták helye a 2-es típusú diabetes kezelésében – a jelen hazai lehetőségek. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27: 91–100.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257.
18. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
21. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529.
22. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130.
23. 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.
24. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2020 Feb 20; ehaa082. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa082.
25. Marx N. Reduction of cardiovascular risk in patients with T2DM by GLP1 receptor agonists: a shift in paradigm driven by data from large cardiovascular outcome trials. *Eur Heart J* 2020 Mar 30; ehaa174. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa174.
26. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(3): e2]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–785.
27. Caruso I, Cignarelli A, Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30: 578–589.
28. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 442–451.
29. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. Corrigendum: *Eur Heart J* ehz828, doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828
30. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701.; *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498. (szimultán közlés)
31. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487–493.; *Diabetologia* 2020; 63: 221–228. (szimultán közlés)
32. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 208–230. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant* 2019 Aug 9. pii: gzf137. doi: 10.1093/ndt/gfz137
33. A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes (SOUL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>. Letöltés: 2020. május 25.