

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

# Út a szívhez a vesén át. A residualis cardiovascularis rizikó csökkentésének újabb távlatai – a mesodermális eredetű szervek kommunikációs útvonalai és mediátorai

MÁCSAI Emília, VÁRADY Tímea, SZLOVÁK Edina, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, Taraba István Műveséllomás

**ÖSSZEFOGLALÓ** – A cardiovascularis betegségek továbbra is magas morbiditási adatai a „maradék” rizikótényezők feltárását indokolják. Az embrionális fejlődés folyamán a cardiovascularis szervek, a csont, az izomzat, a vese, a zsírszövet a mesodermából fejlődnek ki, a sejtvonalak között fennmaradó humorális és mechanikus kommunikáció részben magyarázatot ad a maradék cardiovascularis rizikó jelenségére, részben pedig új terápiás célpontok körvonalazódásához vezet. Az osteoporosis és az atherosclerosis patogenezisének közös faktorai közül az inflammatio emelhető ki, ami érthetővé teszi a biológiai terápiás kezelés előnyös hatásait. A Klotho-rendszer és az AGE-RAGE tengely az életkorral összefüggő szisztémás változásokért felelős. A kardiokinek, miokinek, oszteokinek, adipokinek és hepatokinek az egyes szervek közötti komplex kölcsönhatások molekuláris mediátorai. Elsősorban a diabetológiában már használt GLP-1RA és SGLT2i gyógyszercsoportok kardiorenoprotektív hatásai a szisztémás kedvező effektus részjelenségét képezik. Hasonlóan a mineralokortikoid receptorok finerenonnal történő blokkolása generalizált antiinflammatorikus, antioxidáns és antifibrotikus hatású. A rendszeres testmozgást eddig is javasoltuk a cardiovascularis betegek számára, most azonban egyre több olyan mechanizmus válik ismertté, amely kiemeli a vázizomzat szerepét a szervezet egész anyagcseréjének szabályozásában. A diétával együtt alkalmazva egyszerű és hatásos módszert jelenthet a cardiovascularis betegségek progressziójának mérséklésében.

**Kulcsszavak:** cardiovascularis maradék rizikó, mesodermális kommunikáció, miokin, kardiokin, osteoporosis

The path to the heart through the kidney. New perspectives for reducing residual cardiovascular risk – pathways and mediators of mesodermal cross-talk

Mácsai E, Várady T, Szlovák E, Dolgos Sz.

**Summary** – The continued high morbidity of cardiovascular diseases justifies the exploration of “residual” risk factors. During embryonic development, the cardiovascular organs, bones, muscles, kidney, and adipose tissue differentiate from the mesoderm, the remaining humoral and mechanical communication between cell lines partly explains the phenomenon of residual cardiovascular risk, and partly leads to the delineation of new therapeutic targets. Among the common factors in the pathogenesis of osteoporosis and atherosclerosis, inflammation can be highlighted, which makes the beneficial effects of biological therapy treatment understandable. The Klotho system and the AGE-RAGE axis are responsible for age-related systemic changes. Cardiokines, myokines, osteokines, adipokines, and hepatokines are molecular mediators of complex interactions between individual organs. In particular, the cardio-renal protective effects of the GLP-1RA and SGLT2i drug classes already used in diabetology are part of the systemic beneficial effect. Similarly, blocking mineralocorticoid receptors with finerenone has a generalized anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-fibrotic effects. Regular exercise has always been recommended for cardiovascular patients, but now more and more mechanisms are becoming known that highlight the role of skeletal muscle in regulating the entire metabolism. Simultaneous use with the diet, it can be a simple and effective method to control the progression of cardiovascular disease.

**Keywords:** residual cardiovascular risk, mesodermal cross-talk, myokin, kardiokin, osteoporosis

**Levelező szerző:**

Dr. Dolgos Szilveszter,  
Szent Margit Kórház,  
Taraba István Műveséllomás;  
1032 Budapest, Bécsi út 132.  
E-mail: [nephro@szentmargit.hu](mailto:nephro@szentmargit.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.014>

Hypertonia és Nephrologia  
2023;27(3):115-21.

## RÖVIDÍTÉSEK:

AGE = (advanced glycation end products) előrehaladott glikációs végtermékek  
 ANP = (atrial natriuretic peptid) pitvari natriureticus peptid  
 BNP = (brain natriuretic peptid) agyi natriureticus peptid  
 CVD = (cardiovascular disease) cardiovascularis betegség  
 CKD-MBD = (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) krónikus veseelégtelenségben kialakuló csont-és anyagcserezavar  
 EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség  
 FDA = (Food and Drug Administration) Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala  
 FGF21 = (fibroblast growth factor-21) fibroblastnövekedési faktor 21  
 FGF23 = (fibroblast growth factor-23) fibroblastnövekedési faktor 23  
 GDF8 = (growth differentiation factor 8) növekedési és differenciálódási faktor 8  
 GDF15 = (growth differentiation factor 15) növekedési és differenciálódási faktor 15  
 GLP1-RA = (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) glükagonszerű peptid (GLP) -1-receptor-agonista  
 MICS = (malnutrition inflammation complex syndrome) malnutritio-inflammatio komplex szindróma  
 MR = mineralokortikoidreceptor  
 MRA = mineralokortikoidreceptor-antagonista  
 NLRP3 = NOD-like receptor family pyrin domain containing 3  
 OP = osteoporosis  
 SGLT2i = (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors) nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT) -2-gátlók

## Bevezetés

Az egyre hatékonyabb gyógyszeres kezelések ellenére világszerte változatlanul a cardiovascularis betegségek (CVD) jelentik a vezető halálokat (1). Az ismert cardiovascularis rizikófaktorok közé tartozik a magas vérnyomás, a magas koleszterinszint, a cukorbetegség és a dohányzás, ezért a cardiovascularis prevenció szempontjából bevezetett terápiás törekvéseink elsősorban ezen klasszikus kockázati tényezők kontrollálására irányulnak (2). Az irányelvekben megfogalmazott ajánlások megvalósítása mellett fontos a maradék, az úgynevezett residualis cardiovascularis rizikófaktorok pontos megismerése és lehetőségek szerinti kezelése.

A residualis cardiovascularis kockázati tényezőt úgy határozhatjuk meg, mint azon cardiovascularis események kockázatát, amely – a koleszterin, a vérnyomás, a vércukorszint és egyéb ismert cardiovascularis rizikótényezők tekintetében – a jelenlegi bizonyítékokon alapuló irányelvek által javasolt kezelési célok ellenére is fennáll.

## Mesodermális kommunikáció lehetséges útvonalai

### A csont-ér rendszer tengely

Korábban a CVD és az osteoporosis megjelenését az életkorral járó biológiai változásoknak tulajdonították. A klinikai és epidemiológiai vizsgálatok egyre növekvő száma azonban alátámasztotta a két kór állapot között fennálló kapcsolatot, amely nem magyarázható kizárólag az életkorral. Ennek a két rendkívül gyakori betegségnek az egyidejű megjelenése a közös patomechanizmus és az életminőség jelentős befolyásolása miatt is figyelemre méltó. Irodalmi adatok alapján a krónikus gyulladással járó reumatikus betegségben szenvedő páciensek cardiovascularis rizikója magasabb, amely a mindkét kórfolyamat patogenezisében szereplő proinflammatorikus citokinek elleni biológiai terápia alkalmazásával javítható. Egyes osteoporosis miatt indikált gyógyszerek (például biszfoszfonátok,

denosumab) kedvező hatásúak lehetnek a cardiovascularis betegségekre, ugyanakkor egyes szív- és érrendszerre ható gyógyszerek (például nitrátok, sztatinok) pedig előnyösen hatnak a csontállományra (3). Mindezek alapján felmerül, hogy a csont-ér rendszer közötti kölcsönhatásban az összekötő kapocs az immunfolyamatokban részt vevő sejtek (macrophagok, T helper sejtek) és az általuk termelt citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ ) okozta proinflammatorikus állapot lehet (4). Elképzelhető, hogy ezen citokinek közös aktiválásáért felelős NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3), más néven cryopyrin inflammaszóma gátlása lehet az endothelialis gyulladással járó válasz, az atherosclerosis gyógyításának új célpontja (5)?

Az „inflamm-ageing” teória már a 2000-es években megfogalmazásra került, amely olyan – előrehaladott életkorral összefüggő – rokkantságnak megfelelő gyenge általános állapotot jelöl, amely a gyulladással járó biomarkerek megemelkedett szintjével jár együtt, és több társbetegséggel (atherosclerosis, szívélgtelenség, Alzheimer-betegség, diabetes) is jellemezhető (6). Ezen elképzelés értelmében az atherosclerosis kialakulását az endothelsérülésre adott inflammatorikus-fibroproliferatív folyamatokra vezethetjük vissza. A macrophagok, a T-sejtek és a neutrophil granulocyták jelenléte a korai plakkokban, a progresszív plakkokban és a vulnérabilis plakkokban dinamikusan változik, akárcsak az egyes citokinek termelődése (7).

Újabb megközelítés szerint a cardiovascularis betegségek (tágabb értelemben idesorolható a veseelégtelenség is, a vese gazdag érellátása miatt) egy komplex, több szervrendszert érintő globális diszfunkció részjelenségei. Az embrionális fejlődés során a cardiovascularis szervek, a csont és az izomzat közös, mesodermális sejtvonalból származtathatók, jellemzőjük a plaszticitás és az egyes sejtvonalak közötti humorális (oszteokinek, miokinek, kardiokinek, vaszkulokinek) és mechanikus úton megvalósuló kommunikáció. Így érthető, hogy az atherosclerosis, az osteoporosis és a sarcopenia egymással rokon kórképek, kezelésük integrált terápiás szemléletmódot igényel (8). Ennek a multiorgán funkciózavarnak a gondolata elsőként a nefrológiában vetődött fel, megfigyelték ugyanis, hogy a másodlagos osteoporosisok közé sorolható CKD-MBD – korábban

renalis osteodystrophia – és az egyidejűleg kialakuló vascularis kalcifikáció összefüggést mutatott a krónikus gyulladással állapot és a malnutritióval (malnutritio-inflammatio komplex szindróma – MICS). A CKD-MBD-re jellemző tipikus molekuláris eltérések – magasabb szérumszintű anorganikus foszfor, a keringő alfa-klotho és kalcitriol csökkenése, a PTH és FGF-23 szintjének növekedése, végül a keringő kalcium-szint csökkenése mellett kalciprotein partikulák kialakulása – számos más szervben is kóros folyamatokat indukálhatnak, mint például a generalizált atherosclerosis, balkamra-hypertrophia, anaemia, immunfolyamatok alterációja, megnövekedett malignomazó, hepaticus gyulladás, sarcopenia. A vascularis kalcifikáció kialakulása a CKD-betegekben nemcsak egy degeneratív passzív folyamat, hanem aktív celluláris mechanizmusok – a vascularis simaizomsejtek osteoblastszerű sejtekké történő átalakulása, megváltozott mátrixstruktúra megjelenése, lokális inflammatorikus sejtek akkumulációja – útján megvalósuló proliferatív elváltozás. A folyamatot felgyorsíthatja a hipertónia, a glükózmétabolizmus zavara, a hyperurikaemia, a dyslipidaemia, az uraemiás toxinok (például indoxil szulfát, p-cresol) jelenléte, az oxidatív stressz és a glikációs végtermékek (advanced glycation end products – AGE) szintjének növekedése, akárcsak a szérumban megemelkedő kalcium- és foszforértékek. Sőt CKD-ben maga a kalcifikált vasculatura is bocsát ki olyan faktorokat, amelyek a csontmineralizációját gátolják (9).

### A Klotho-rendszer

Az alfa-Klotho-protein öregedést gátló hatását először állatokban figyelték meg, hibás gén esetén csökkent a várható élettartam és a testméret, hyperphosphataemiával kísért vesebetegség alakult ki, emellett vascularis kalcifikáció, kardiális hypertrophia, tüdőbetegség, kognitív hanyatlás jelent meg, általánosságban többszervi atrophia és fibrosis volt megfigyelhető. A Klotho-protein szerepét humán betegségekben is észlelték, úgymint a krónikus veseelégtelenség, diabetes mellitus és az Alzheimer-kór. Az életkorral párhuzamosan csökkenő Klotho-expresszió – hemodializált betegekben is – korrelált a mortalitással (10). A Klotho nagyrészt a vesében termelődik (kisebb mennyiségben a neuronokban, a béta-sejtekben, az érfalban), ahol az FGF23 koreceptoraként funkcionál, de szolúbilis formája (s-Klotho) pleiotrop hormonnak többféle szervrendszerre hat. A csontokban termelődő FGF23-mal szabályozza a foszforürítést és a D-vitamin-anyagcserét a vesében. A veseelégtelenség hanyatlásával idősebb korban egyre kevesebb Klotho expresszálódik. A Klotho a természetes öregedéssel kapcsolatos biokémiai útvonalakat gátolva (TGF- $\beta$ , IGF-1, Wnt, NF- $\kappa$ B) egyes apoptotikus, inflammatorikus, immun-diszfunkcióval jellemezhető, fibrotikus és malignitással összefüggő folyamatokat befolyásol a szervezet egészében.

Az s-Klotho ígéretes terápiás alternatíva lehet a cardiovascularis és vesebetegségek, a diabetesasszociált szövődmények, valamint egyes karcinómák (emlő, pancreas, gyomor, hepatocellularis) és a neurodegeneratív kórképek gyógyításában. Az FGF23-Klotho-tengelynek a cardiorenalis szindróma kialakulásában is központi szerepet tulajdonítanak. A cardiomyocyták felszínén található FGF23-receptor aktivációja balkamra-hypertrophiához, aritmiához és szívelégtelenséghez vezet, ami *in vitro* és állatkísérletben kivédhető volt a szolúbilis Klotho jelenlétével (11). Maga a fizikai aktivitás is növeli a Klotho-szintet, illet-

ve ezt számos gyógyszer esetében is megfigyelték (RAS-gátlók, sztatinok, mTOR-inhibitorok, D-vitamin, pentoxifillin, metformin és a GLP-1-tengelyen ható antidiabetikumok) (12).

### A cardiorenalis szindróma molekuláris háttere – kardiokinek

A szívizom által termelt jelátviteli fehérjék, a kardiokinek részben lokálisan, részben távoli szervekre hatva szabályozzák az életkorral járó kötőszöveti elváltozásokat (13). Szívelégtelenségben ismert módon megnövekszik az ANP és BNP szintje, amelyek a nátriumürítés fokozásán kívül egyéb hatással is rendelkeznek. Az ANP – proliferatív és gyulladással járó folyamatok révén – befolyásolja a zsírszövet zsírsavtermelését és barna zsírszöveté történő átalakulását. A myocardialis infarctus után vagy szívelégtelenségben megemelkedő szérumszintű GDF8 (növekedési-differenciálódási faktor 8, más néven myostatin) gátlóhatású a vázizomzat és a csont felépítő folyamataira, elősegíti a kardiális cachexia kialakulását. A myostatin gátolja az osteoblastok differenciálódását, és fokozza az osteoclastprekursorok érését, azaz a csontdestrukció irányába hat. A myostatin és egyes inflammatorikus molekulák (IL-1, TNF- $\alpha$ , CRP) között más vizsgálatban pozitív korreláció is kimutatható volt (14–16).

A GDF 15 elsősorban a coronariabetegségben és szívelégtelenségben növekszik meg, vesevédő hatású és befolyásolja a májműködést is. Az életkor előrehaladtával az FGF21 szintje is növekszik, ami stimulálja a periférián a sejtek glükózfelvitelét, csökkenti a testsúlyt és növeli a relatív zsírtömeget (13). Az adipo-mio-kardiokin hálózat alapvető szerepet játszik az obesitasban, valamint az ezzel összefüggő szívbetegségben. Obesitas során molekuláris szinten a gyulladással és oxidatív kórfolyamatok aktivációja zajlik, ezért minden olyan intervenció, ami az ebben szereplő molekulák expresszióját befolyásolja, kulcsfontosságú lehet az elhízás és a társuló kardiális szövődmények kezelésében. Ilyen lehetőséget jelenthet a táplálkozásra vonatkozó új irányelvek kidolgozása (antiaging diéta, pre- és probiotikus készítmények, 3-n PUFA-származékok, polifenolok), amely az adipo-mio-kardiokin hálózaton keresztül kedvező hatású lehet a cardiovascularis rizikó csökkentésére (17).

### Az AGE-RAGE tengely

Az emberi szervezetben a monoszacharidok aldehidcsoportjai egyes protein- és lipidtermészetű molekulák aminocsoportjaival reakcióba lépve kóros AGE-termékek képződéséhez vezetnek. A korábbi szakirodalom az AGE-termékeket a diabetesben kialakuló szövődményekkel hozta kapcsolatba, majd a kötőszöveti fehérjék között kialakuló keresztkötések révén az öregedést magyarázó tényezőként tartották számon, később pedig – a kumulatív károsító hatásból eredően – a „metabolikus memória” jelenségéért felelős molekuláris magyarázatnak gondolták. CKD-ben a keringő AGE-molekulák ugyanakkor uremiás toxinként is viselkednek, hiszen a renalis eliminációjuk csökken. Az extracelluláris hatások mellett – sejtfelszíni receptorokhoz kötődve – számos inflammatorikus és oxidatív folyamatot indíthatnak el. Ezzel magyarázható a veseelégtelen betegekben megfigyelt összefüggés a kóros AGE-képződés és az atherosclerosis, a cardiovascularis betegségek, az anaemia és az inzulinrezisztencia között. Diabeteses és veseelégtelen betegcsoportban az izomerő-csökkenéssel,

sarcopeniával való kapcsolatot is kimutatták (18). A csont organikus mátrixállományában az életkor előrehaladtával vagy társbetegség miatt felhalmozódó AGE-termékek diabeteses betegekben – a DEXA-val mérhető csontsűrűségtől függetlenül is – fokozott csonttörési rizikóhoz vezetnek, valószínűleg a kollagén-keresztkötések kialakulása miatt (19). AGE-produktumok csontállományra kifejtett hatásainak minden részletét még nem ismerjük, CKD-MBD-ben feltételezhetően szerepet játszanak az adinamiás csontbetegség kialakulásában, többféle mechanizmussal gátolják az osteoblastok aktivitását és a parathormon kiválasztását (20).

### A vázizomzat szerepe – miokinek

A CKD-ben gyakran megfigyelhető izomtömeg- és izomerő-csökkenés az ösztörtaláltás megnövekedett rizikójával jár (21). Ugyanakkor a vázizomzat növelése CKD-betegekben javítja a vizsgált kimeneteli mutatókat az izomzatból felszabaduló citokinek, vagyis miokinek (miosztatin, oszteonektin, interleukinok) révén. Az izomzatvesztés patogenezise CKD-ben egyelőre nem tisztázott, egyes megváltozott mikro-RNS-molekulák is szerepet játszhatnak benne (22). Ezek az izomsejtek növekedését, regenerációját és metabolizmusát szabályozó, kisebb RNS-molekulák, amelyek a transzláció szintjén modifikálják bizonyos fehérjék átíródását. A miRNS-molekulák mellett a bélmikrobiom megváltozásának (bél-izom tengely; gyulladás, inzulinrezisztencia, mitokondriális diszfunkció) szerepét is felvetik a CKD-hez társuló izomvesztésben (23). Veseelégtelenségben az uremiás toxinok jelenléte tovább módosítja a vázizomzat és az egyéb szervek közötti kölcsönhatásokat, egyes megfigyelések szerint az uremiás toxinok oki szerepe merül fel a sarcopenia kialakulásában (24).

### A residualis cardiovascularis rizikó csökkentő potenciális terápiás lehetőségek

#### Az „antidiabetikus” szerek szisztémás protektív hatásai

A cardiovascularis betegségekben javasolt standard gyógyszeres kezelés (RAAS-gátló, béta-blokkoló, sztatin) mellett a diabeteses szövődmények és az életminőség multifaktoriális javítása céljából újabb támadáspontú készítmények alkalmazása javasolt, amelyek egyben a residualis cardiovascularis rizikó csökkentését is szolgálják. Az eddig elsősorban a diabetológiában használt GLP1-RA (glucagon-like peptide receptor agonista) és SGLT2i (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) szerek kardioprotektív előnyös hatását nagy metaanalízis (20 tanulmány, n=129 465 páciens) igazolta. A GLP-1RA csökkenti a cardiovascularis és ösztörtaláltást (OR 0,87–0,88), valamint a stroke kialakulását (OR 0,87), kedvező hatású a vesefunkció hanyatlására is (OR 0,61). Az SGLT2i-k szintén javítják a cardiovascularis és ösztörtaláltást (OR 0,82–0,84), csökkentik a szívélgtelenség miatti hospitalizáció esélyét (OR 0,65) és a veseelégtelenség progresszióját (OR 0,59). Igen fontos, hogy egyik gyógyszertípus sem okoz hypoglykaemiát, csökkentik az obesitást, ugyanakkor a csontanyagcserére kifejtett hatásukkal kapcsolatban egyértelmű állásfoglalás még nem fogalmazható meg (25).

A GLP-1RA szerek hatásai közül a legfontosabb a hasnyálmirigyben a béta-sejtek apoptózisának gátlása és proliferációjá-

nak elősegítése, az inzulinszekréció és bioszintézis fokozása, a glukagonszekréció gátlása. Jól ismertek a „pleiotrop” hatások is. A gyomor-bél rendszeri tünetek közül a hányinger és a perisztaltikaváltozás említhető, a fehér zsírszövet glukózfelvétele és lipolízisét segítik, a barna zsírszövet termogenezisét fokozzák, miközben a vázizomzat glukózfelhasználása is fokozódik. Gátolják az immunrendszer gyulladós folyamatait, az agyban pedig neurogenézist elősegítő és neuroprotektív hatásúak. A szív-ér rendszeri direkt hatásai közül kiemelhető a kardioprotekció, a perctérfogat emelése, a vasodilatatio, a fokozott glukóz- és redukált zsírsav-metabolizmus. A máj glukózttermelését csökkentik, a zsírlerakódást gátolják. Az utóbbi években a veseelégtelenség kialakulását és progresszióját mérséklő hatásai miatt kerültek az érdeklődés középpontjába. Direkt vesehatásként tekinthetjük a proximális tubulusok natriuresisének fokozódását, a RAAS gátlását, a glomerularis sclerosis és általában a vese hypoxiás állapotának javítását, a renalis endothelfüggő vasodilatatio felerősítését, a tubuloglomerularis feed-back fokozását, a megnövekedett ANP-hatást (26). További előnyök várhatók a GLP-1-alapú kombinációs kezelésektől (például GIP, glukagon, leptin, kolecisztokinin) a jövőben (27).

Az SGLT-receptorcsalád több tagból áll, amelyek közül az SGLT1 a vesében, vékonybélben, tüdőben, szívben és a májban található, az SGLT-2 pedig a vesében. Az SGLT-2-gátló gyógyszerek renalis hatásai közül a glomerularis hiperfiltráció csökkentése, a nátrium és glukóz reabszorpciójának gátlása, a hypoxiatolerancia javítása, a tubularis sérülést jelző és gyulladós markerek szintjének csökkentése, az extracelluláris mátrix átépülésére és fibrosisára jellemző molekulák expressziójának redukciója, az oxidatív stressz indukálta AGE-RAGE tengely szuppressziója emelhető ki. Mindezen hatások diabetes jelenlétében felerősödnek. A glucosuria, a vércukorszint csökkentése nyomán enyhül az inzulinrezisztencia, fokozódik a glukózütilizáció, javulni kezd az obesitas, csökken a triglicerid- és húgysavszint. A vérnyomás csökkenése részben a plazmavolumen redukációjából ered, de ehhez hozzájárul a szimpatikus aktivitás csökkenése is. Az SGLT2i szerek endothelprotektívek, kardiálisan is direkt védőhatást fejtenek ki, mérséklők az aritmiák kialakulását. Mindezek alapján szívélgtelenségben mindenképpen javasoltak, csökkentik a cardiovascularis mortalitást (28). A tubularis kalcium- és foszfátürítés megzavarása miatt az osteoporosist és a csonttöréseket kedvezőtlenül befolyásolhatják, de ebben az egyes készítmények között is vannak különbségek.

#### A mineralokortikoidreceptor (MR) gátlása

A klinikai vizsgálatok alapján a vesefunkció romlásával a plazmaaldoszteron-szint emelkedik, illetve hosszú távú, terápiás RAS-blokád szintén emeli az aldoszteronszintet. Ezt a jelenséget nevezzük aldoszteron „breakthrough”-nak (29), ami a CKD-betegek közel 40-50%-ánál előfordulhat, pontos háttere nem ismert (30). Az MR-receptorok nemcsak a distalis vesetubulusokban vannak, hanem az endothelsejtekben, az érfal simaizomsejtjeiben, a szívizomsejtjeiben, az adipocytákban, a macrophagokban és a vas-tagbélben is. A vesén belül a podocytákban, a mesangiumban és a macula densában is megtalálható MR, ezek aktivációja a nátriumretencióból eredő hemodinamikai hatások mellett mesangialis proliferációt, tubulointerstitialis inflammatorikus elváltozásokat, végül fibrosist okoz a krónikus veseelégtelenség

gyorsabb progresszióját okozva (31). A MR-aktiváció nemcsak aldosteronhormon közvetlen kötődésével lehetséges, hanem az oxidatív stressz, a kortizol, a hyperglykaemia, az IL-6 (32) is kiválthatja.

Hosszú távon emelkedett aldosteronszint esetén az aldosteron-MR komplex proinflammatorikus és profibrotikus gének aktivációt is okoz mind az epithelialis szövetekben, mind a vesetubulusban, mind az olyan nem epithelialis szövetekben, mint a szív. Ezen gének aktivációja fokozza a sejtproliferációt, fibrosist, vascularis károsodást és szöveti gyulladást (33). Ezekhez a genomikus hatásokhoz adódik hozzá, hogy DNS-kötődéstől független mechanizmussal macrophag- és T-sejt-aktivációt is kivált.

Szteroidvázas spironolakton és eplerenon mellett az amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA 2021-ben), majd az Európai Gyógyszerügynökség (EMA 2022-ben) által is befogadott új, nem szteroidvázas szelektív mineralokortikoidreceptor-antagonista, a finerenon került az érdeklődés középpontjába. A finerenon bizonyítottan csökkenti a vese- és a cardiovascularis események kockázatát diabeteses vesebetegekben (FIGARO-DKD, FIDELIO-DKD vizsgálat), de több más szervben is (például tüdő, szem, zsírszövet) antiinflammatorikus, antioxidáns és antifibroticus hatású (34). Generalizált hatásainál fogva széles körben ideális terápiás lehetőség lehet a jövőben.

## A biológiai terápiák

A szisztémás autoimmun betegségekben a generalizált gyulladás okozta fokozott atherosclerosis, következményes megnövekedett cardiovascularis morbiditás és mortalitás figyelhető meg. A TNF- $\alpha$  az autoimmun vasculopathiák és az autoimmun betegségek egyik legfontosabb immunmediátora. A TNF- $\alpha$ -t macrophagok, endothelsejtek és T-lymphocyták választják ki. Mivel a TNF- $\alpha$  akut gyulladásos állapotokat indít be vagy erősít fel, az anti-TNF- $\alpha$  terápia fontos szerepet játszhat a gyulladásos állapotok és a betegségek kontrollálásában. Az ACE2, a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer ellenszabályozásával vasculoprotektív és vérnyomáscsökkentő mechanizmusokat fejt ki. Gyulladásos arthritisben szenvedő betegek egyéves anti-TNF- $\alpha$  kezelése során ACE- és ACE2-szérumszint-növekedést tapasztaltak (35), az ACE-szint korrelált a CRP-vel és a carotis intima-media vastagság arányával, rheumatoid arthritises betegekben pedig a flowmediált vasodilatációval mutatkozott kapcsolat. Ebben a csoportban az anti-TNF- $\alpha$  kezelés mellett csökkent a keringő oxLDL/béta-2-glikoprotein komplex szint (36), amely egy vascularis biomarker, autoimmun reumatológiai betegségben jelzi az érkárosodást. A kezelés egyes proinflammatorikus hatású adipokinek – az adiponektin és chemerin – szintjét is csökkentette (37). Azaz a biológiai terápiás kezelés számos – atherosclerosisban szereplő – faktort módosított, mindemellett pedig lassította az osteoporosis progresszióját is (38).

## A fizikai aktivitás hatása, az izom-vese tengely

Azt már évtizedek óta tudjuk, hogy a rendszeres fizikai aktivitás kedvező hatású a cardiovascularis rizikóra, a metabolikus állapokra, a csontszövetre, de ennek molekuláris útvonalai csak az elmúlt években váltak ismertté. Az izommunka olyan komplex neuroendokrin interakció-hálózatot indít be, amelyben

miokinek (irizin, meteorin-like protein,  $\beta$ -aminoisobutyric acid, miosztatin), hepatokinek (szelenoprotein-P, fetuin-A, FGF21, angiopoietin-like 4, follisztatin), oszteokinek (oszteokalcin, sclerostin), adipokinek (leptin, adiponektin, rezisztin), citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, IL-4), valamint a központi idegrendszer táplálékfelvételt szabályozó régiói is érintettek. A bonyolult kapcsolatok révén az izomszövetben a glükózfelhasználás és a zsírszövetből származó lipidek oxidációja fokozódik, vagyis az energiahordozó természetű anyagok további sorsa a raktározódás felől (zsírmáj, fehér zsírszövet) a katabolizmus felé tolódik. A fehér zsírszövet barna zsírszövetté való részleges átalakulása a termogenezis, az alapanyagcsere fokozódását vonja maga után. Az inzulinszenzitivitás fokozódása mellett antiinflammatorikus állapot alakul ki, továbbá helyreáll a központi idegrendszer energetikai egyensúlyt kontrolláló funkciója (39).

Az izomszövet és a csont az egyedfejlődés során szorosan kapcsolódnak, így érthető, hogy a mozgásszegény életforma vagy az izomatrófia osteoporosis kialakulásával járhat. A kieső mechanikus hatás a csontsűrűség-csökkenés maximum 20%-át magyarázza, emellett biokémiai szabályozás is feltételezhető, ami miokinek révén valósul meg. A miosztatin csökkenti az osteoblastképződést, az IL-6 pedig elősegíti az osteoclastogenezist, ami a csontremodelling fontos meghatározója. Az izomeredetű IGF-1 a lokális osteoblast-aktivitás fokozása útján elősegíti a csontfelépítést, ezzel párhuzamosan vázizom-felépítő hatású is. A további miokinek közül a csontsűrűség szempontjából pozitív hatásúak az FGF-2 és az IL-15, negatív hatású például a TGF- $\beta$ . A vázizomzat több száz miokin termelésére képes, ami az egyes szervrendszerekkel való humorális kommunikáció lehetőségét teremti meg, például agy, fehér és barna zsírszövet, csont, máj, bélrendszer, hasnyálmirigy, bőr és az érpálya, de akár a tumornövekedést is befolyásolja (40).

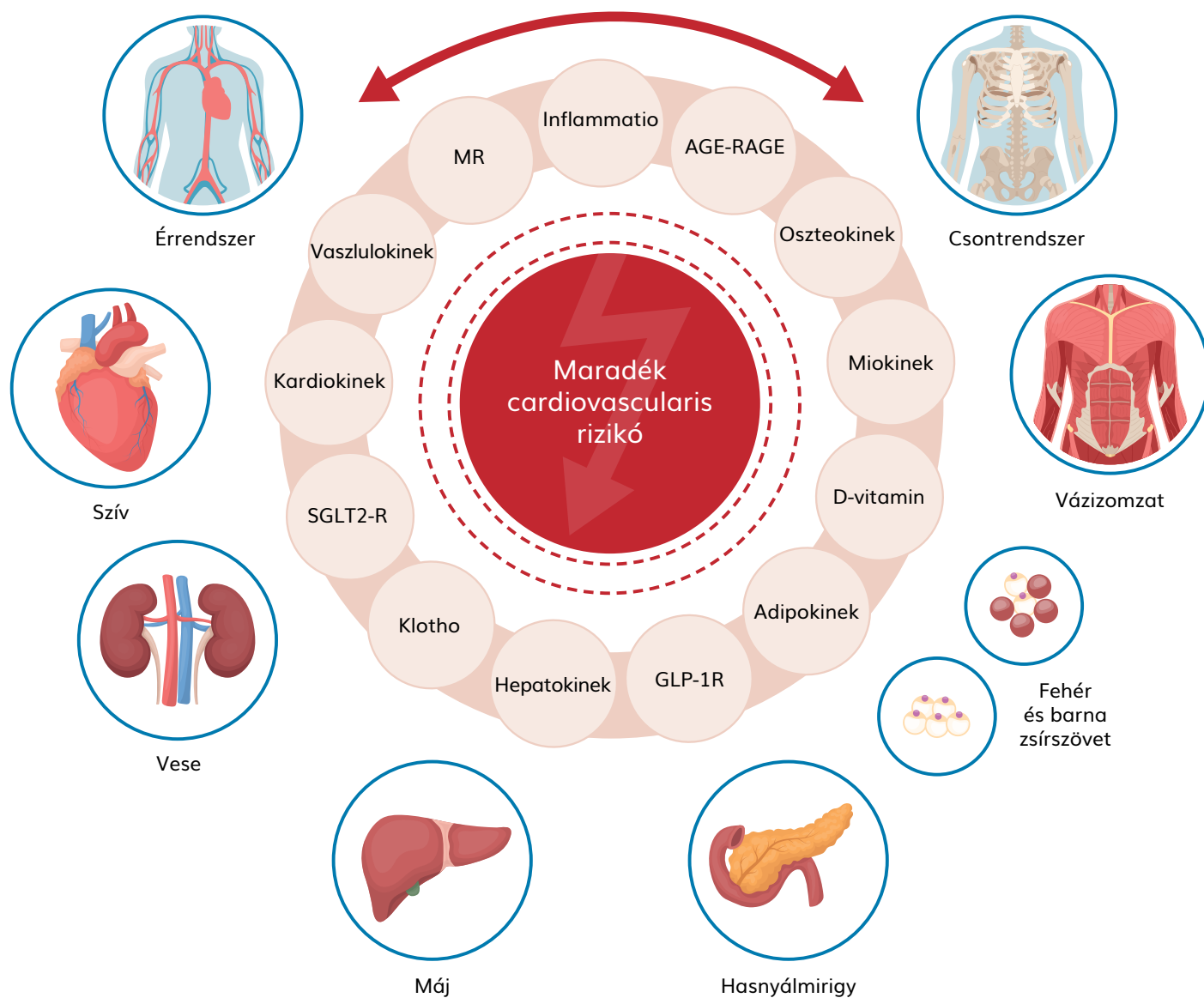
Az emberi szervezet 30-40%-át jelentő izomszövet, mint endokrin szerv – a miokinek termelése útján – részt vesz az egész szervezet metabolizmusának szabályozásában, így például a népegészségügyi szempontból kiemelt jelentőségű diabeteses nephropathia progressziójában is. Ezek a miokinek részben a diabeteses nephropathia prediktorai, részben pedig jövőbeli terápiás célpontot (irizin, mionektin, FGF21) jelenthetnek. A diabeteses vesekárosodás különböző stádiumaiban, a csökkenő renalis exkréció függvényében változhat a miokinek szérum-szintje. Az „izom-vese tengelyen” megvalósuló mesodermális kommunikáció talaján a miokinek a diabeteses nephropathia kezelésének potenciális célpontjai (41).

## Konklúzió

Az elmúlt években a CVD-k kialakulásában és progressziójában szerepet játszó számos új patomechanizmus vált ismertté (1. ábra). A hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok mellett egyre hangsúlyosabb szerepet kapnak ezek az új molekuláris szereplők, amelyek olyan pleiotrop mechanizmusok és metabolikus útvonalak, amelyek – az érintett szervek közötti keresztkapcsolatok révén – az egész szervezet működését befolyásolhatják.

A standard terápia mellett fennmaradó residualis cardiovascularis rizikó befolyásolása igen nagy jelentőséggel bír. A fejlődés egyik útját jelentik a biológiai támadáspontú szerek elsősorban autoimmun betegekben, míg a nem immunpatogenezisű páciensekben az új típusú antidiabetikumok és a MRA-k alkalmazása.

1. ábra. A mesodermális kommunikáció elemei, a szisztémás és organikus tényezők



Azonban számolnunk kell azzal, hogy ezen gyógyszerek pleiotrop hatásuk miatt a szervezet egészére hatva, akár több szervrendszer működését is egyidejűleg befolyásolhatják.

A „maradék” cardiovascularis rizikó javításának másik lehetősége az olyan hagyományos terápiás módszerek hatékonyabb kiaknázása, mint az optimális diéta vagy a rendszeres testmozgás. Ezek jelentősége várhatóan a jövőben felértékelődik, mivel a bonyolult összefüggések ellenére egy rendkívül egyszerű, olcsó, hozzáférhető és hatásos eszközre, a rendszeres testmozgás jelentőségére hívja fel a figyelmet. Alkalmazását nemcsak az olyan speciálisan magas cardiovascularis rizikóval rendelkező betegcsoportban, mint a krónikus veseelégtelenség, hanem társadalmi szinten is fontos hangsúlyozni, amit a páciensek és a lakosság felé történő hangsúlyosabb edukációval segíthetünk elő.

## Irodalom

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145(9):e722-e759. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001040>
3. Szekanez Z, Raterman HG, Pethő Zs, Lems WF. Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2019;10;21(1):15-25. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1805-7>
4. Mo L, Ma C, Wang Z, et al. Integrated Bioinformatic Analysis of the Shared Molecular Mechanisms Between Osteoporosis and Atherosclerosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:950030. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.950030>

5. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfikakis PP. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19(7):1890-2017. <https://doi.org/10.3390/ijms19071890>
6. Perrone MA, Aimo A, Bernardini S, Clerico A. Inflammageing and Cardiovascular System: Focus on Cardiokines and Cardiac-Specific Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2023;24(1):844-71. <https://doi.org/10.3390/ijms24010844>
7. Song B, Bie Y, Feng H, et al. Inflammatory Factors Driving Atherosclerotic Plaque Progression New Insights. *J Transl Int Med* 2022;10(1):36-47. <https://doi.org/10.2478/jtim-2022-0012>
8. Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Nakano T. Emerging cross-talks between chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2022;26(7):613-29. <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02216-x>
9. Mace ML, Gravesen E, Nordholm A, et al. The Calcified Vasculature in Chronic Kidney Disease Secretes Factors that Inhibit Bone Mineralization. *JBMR Plus* 2022;6(4):e10610. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10610>
10. Marçais C, Maucort-Boulch D, Drai J, et al. Circulating Klotho Associates With Cardiovascular Morbidity and Mortality During Hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3154-61. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00104>
11. Navarro-García JA, González-Lafuente L, Fernández-Velasco M, et al., Fibroblast Growth Factor-23-Klotho Axis in Cardiorenal Syndrome: Mediators and Potential Therapeutic Targets. *Front Physiol* 2021;12:775029. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.775029>
12. Prud'homme GJ, Kurt M, Wang O. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Front Aging* 2022;3:931331. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.931331>
13. Srivastava H, Pozzoli M, Lau E. Defining the Roles of Cardiokines in Human Aging and Age-Associated Diseases. *Front Aging* 2022;3:884321. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.884321>
14. Murillo-Saich JD, Vazquez-Villegas ML, Ramirez-Villafañá M, et al. Association of myostatin, a cytokine released by muscle, with inflammation in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(3):e24186. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024186>
15. Hu SL, Chang AC, Huang CC, et al. Myostatin Promotes Interleukin-1 $\beta$  Expression in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts through Inhibition of miR-21-5p. *Front Immunol* 2017;8:1747. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01747>
16. Su CM, Hu SL, Sun Y, et al. Myostatin induces tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the PI3K-Akt signaling pathway. *J Cell Physiol* 2019;234(6):9793-801. <https://doi.org/10.1002/jcp.27665>
17. Senesi P, Luzi L, Terruzzi I. Adipokines, Myokines, and Cardiokines: The Role of Nutritional Interventions. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):8372. <https://doi.org/10.3390/ijms21218372>
18. Yabuuchi J, Ueda S, Yamagishi SI, et al. Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2020;10(1):17647. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74673-x>
19. Willett TL, Voziyan P, Nyman JS. Causative or associative: A critical review of the role of advanced glycation end-products in bone fragility. *Bone* 2022;163:116485. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116485>
20. de Almeida França R, de Barros Albuquerque Esteves A, de Moura Borges C, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) accumulation in skin: relations with chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *J Bras Nefrol* 2017;39(3):253-60. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170042>
21. Yang L, He Y, Li X. Physical function and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03397-w>
22. Robinson KA, Baker LA, Graham-Brown MPM, Watson EL. Skeletal muscle wasting in chronic kidney disease: the emerging role of microRNAs. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(9):1469-78. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz193>
23. Cheng TC, Huang SH, Kao CL, Hsu PC. Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease: Mechanism and Clinical Implications-A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(11):6047-63. <https://doi.org/10.3390/ijms23116047>
24. Lee SM, Han MY, Kim SH, et al. Indoxyl Sulfate Might Play a Role in Sarcopenia, While Myostatin Is an Indicator of Muscle Mass in Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis from the RECOVERY Study. *Toxins (Basel)* 2022;14(10):660-70. <https://doi.org/10.3390/toxins>
25. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10(10):CD013650. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013650.pub2>
26. Górriz JL, Romera I, Cobo A, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use in People Living with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Key Evidence with Practical Considerations. *Diabetes Ther* 2022;13(3):389-421. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01198-5>
27. Yu JH, Park SY, Lee DY, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions. *Kidney Res Clin Pract* 2022;41(2):136-49. <https://doi.org/10.23876/j.krccp.22.001>
28. Skrabic R, Kumric M, Vrdoljak J, et al. SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines* 2022;10(10):2458-77. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102458>
29. Magi M. Aldosterone breakthrough from a pharmacological perspective. *Hypertens Res* 2022;45(6):967-75. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00913-4>
30. Beenken A, Bombardier AS. Aldosterone breakthrough does not alter central hemodynamics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2017;18(4):1470320317735002. <https://doi.org/10.1177/1470320317735002>
31. Erraez S, López-Mesa M, Gómez-Fernández P. Mineralocorticoid receptor blockers in chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed)* 2021;41(3):258-75. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.001>
32. Griesler B, Schuelke C, Uhlig C, et al. Importance of Micromilieu for Pathophysiologic Mineralocorticoid Receptor Activity-When the Mineralocorticoid Receptor Resides in the Wrong Neighborhood. *Int J Mol Sci* 2022;23(20):12592. <https://doi.org/10.3390/ijms232012592>
33. Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of Mineralocorticoid Receptors in Cardiovascular and Cardiorenal Diseases. *Annu Rev Physiol* 2022;84:585-610. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-060821-013950>
34. Kolkhof P, Lawatscheck R, Filippatos G, Bakris GL. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonism by Finerenone-Translational Aspects and Clinical Perspectives across Multiple Organ Systems. *Int J Mol Sci* 2022;23(16):9243. <https://doi.org/10.3390/ijms23169243>
35. Soós B, Fagyas M, Horváth Á, et al. Angiotensin Converting Enzyme Activity in Anti-TNF-Treated Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients. *Front Med (Lausanne)* 2022;8:785744. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.785744>
36. Pusztai A, Hamar A, Horváth Á, et al. Soluble Vascular Biomarkers in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Effects of 1-year Antitumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy. *J Rheumatol* 2021;48(6):821-8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200916>
37. Czókolyová M, Pusztai A, Véghe E, et al. Changes of Metabolic Biomarker Levels upon One-Year Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Associations with Vascular Pathophysiology. *Biomolecules* 2021;11(10):1535-50. <https://doi.org/10.3390/biom11101535>
38. Juhász B, Gulyás K, Horváth Á, et al. Peripheral quantitative computed tomography in the assessment of bone mineral density in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *BMC Musculoskel-et Disord* 2021;22(1):817. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04708-5>
39. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients* 2020;12(6):1899-947. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>
40. Krogh Severinsen MS, Klarlund Pedersen B. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev* 2020;41(4):594-609. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa016>
41. Yang M, Luo S, Yang J, et al. Myokines: Novel therapeutic targets for diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1014581. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014581>