

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A vese védelmében és azon is túl. A renoprotekció új lehetőségei

BALOGH Dóra Bianka^{1,2}, FEKETE Andrea^{1,2}, REUSZ György¹¹Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Bókay utcai részleg²MTA-SE Lendület Diabétesz Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS – Az utóbbi évtized kutatásai és klinikai vizsgálatai eredményeképpen a renoprotekció új hatásmechanizmusú gyógyszerei kerültek be a klinikai gyakorlatba. A már „aranystandardnak” tartott, a renin-angiotenzin rendszer gátlásával ható gyógyszereket követően olyan új, eredetileg a diabetes mellitus kezelésére bevezetett gyógyszerek bővítették a terápiás palettánkat, mint a glükagonszerű peptid-1-receptor-agonisták (GLP-1RA), amelyek diabeteses nephropathiában csökkentik a tartós macroalbuminuriát és a szérumkreatinin-szintet, valamint a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) -gátlók, amelyekre diabeteses nephropathián túl, a nem cukorbetegség okozta vesekárosodás terápiájára is rendelkezünk már evidenciával.

Jól tervezett klinikai vizsgálatok igazolták e szereknek szív és érrendszeri protektív hatását is, ezzel összefüggésben számos igazolt, illetve potenciális mechanizmust írtak le, amelyek a fent leírt hatásokban szerepet játszhatnak. Különösen ígéretes az a megfigyelés, hogy az SGLT-2-gátlók esetén az eredetileg diabetesben igazolt nefroprotekció a nem diabeteses, krónikus vesebeteggekben is érvényesül, ezzel új terápiás eszközt biztosítva a krónikus vesebetegség progressziójának lassítására. A továbbiakban e gyógyszerek hatásmechanizmusának még részletesebb feltárására van szükség, valamint arra, hogy a gyakorlati helyüket és eredményességüket, populációs vizsgálatokban, a „mindennapi életben” is igazolni tudjuk.

Kulcsszavak: CKD, SGLT-2-gátló, GLP-1RA, nefroprotekció, cardiovascularis rizikó

For kidney protection and beyond. New possibilities of renoprotection

Balogh DB, Fekete A, Reusz Gy.

Summary – As a result of intensive basic research and clinical trials of the last decade, drugs with a new mechanism of action of renoprotection have entered clinical practice. Following the drugs that act by inhibiting the renin-angiotensin system, which are already considered the "gold standard", the new drugs originally designed and introduced for the treatment of diabetes mellitus have expanded our therapeutic armamentarium, such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), with evidence of reducing macroalbuminuria and serum creatinine in diabetic nephropathy and sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors, showing evidence of nephroprotection in patients with diabetic nephropathy as well as in CKD with non-diabetic etiology.

Well-designed clinical trials have also confirmed the cardiovascular protective effect of these drugs, and in this context, a number of proven and potential mechanisms have been described that may play a role in the effects described above. The observation that the nephroprotection originally proven in diabetes is also valid for SGLT-2 inhibitors in non-diabetic chronic kidney patients is particularly promising, providing a new therapeutic tool to slow down the progression of chronic kidney disease. In the future, the mechanism of action of these drugs needs to be further clarified. The final goal is to verify their effectiveness in large population based studies including patients from the "everyday life".

Keywords: CKD, SGLT-2 inhibitor, GLP-1RA, nephroprotection, cardiovascular risk

Bevezetés

A krónikus vesebetegség (CKD) népegészségügyi jelentősége a nefrológusok számára évtizedek óta ismert ugyan, de az általános orvosi gondolkodásban, illetve a laikus lakosság körében ez már egyáltalán nem magától értetődő. A CKD-re mint

a veseelgtelenségre sokáig és sokan még ma is elsősorban mint a cukorbetegség, illetve a hypertonia egyik szövődményére tekintenek. Ugyanakkor az utóbbi évtized fontos felismerése, hogy a CKD előrehaladtával, a vese szabályozó szerepének kimerülésével, illetve az azt kompenzálni hivatott mechanizmusok káros hatásainak következtében jelentősen fokozódik

Levelező szerző:

Prof. dr. Reusz György,
Semmelweis Egyetem,
Gyermekgyógyászati Klinika;
1083 Budapest, Bókay u. 53.
E-mail: reusz.gyorgy@semmelweis.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.013>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(2):83-9.

a cardiovascularis megbetegedés és szövődmények kockázata. Emellett bizonyos – mint például a proteinuriával járó – kórállapotok ezt a kockázatot tovább fokozzák.

A nefrológia az epidemiológia tükrében

A CKD korai stádiumai, különösen a leggyakoribb okok, mint a diabetes mellitus (DM) és hypertonia esetén sokáig panaszmentesek maradhatnak, ezért a CKD-t gyakran későn, előrehaladott állapotban ismerik fel, amikor már súlyos szövődmények is jelen vannak, illetve a terápiás lehetőségeink már korlátozottak. A vesebetegek nagyobb részét nem veseelégtelenségben, hanem a vesebetegség korábbi stádiumaiban, a CKD okozta cardiovascularis szövődményben veszítjük el (l. részletesen később) (1).

A CKD korai stádiumainak „rejtett” volta miatt nemzetközi szinten is csak becslések állnak rendelkezésre. (Nevezik a krónikus vesebetegséget „csendes gyilkosnak” is.) A Magyar Diabetes Társaság a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisára alapozott felmérése és becslése szerint a cukorbeteg CKD-ban szenvedők száma hazánkban mintegy 580 000 fő (2). A praediabetikus CKD-ban szenvedők aránya 450 000 körüli, a kettő együtt pedig meghaladja az 1 millió krónikus vesebeteget. A Magyar Hypertonia Társaság adatai alapján pedig mintegy 500 000-re becsülhető a nem diabeteses, hypertoniás CKD-s betegek száma (3). Tehát e két leggyakoribb etiológiai ok következtében, a szénhidrátanyagcsere-zavar és a hypertonia miatt Magyarországon mintegy 1 500 000 CKD-ban szenvedő beteggel számolhatunk (1).

Az igény a vesevédelemre diabetesben, hypertoniában és bármilyen okból kialakuló CKD-ben

Régóta ismert, hogy a glomerularis hiperfiltráció hosszú távon a vese korai öregedését, szekunder FSGS kialakulását okozhatja. Hiperfiltráció jöhet létre az alapbetegség következtében, például: diabetes kezdeti szakaszában. Ugyanakkor bármilyen noxa által kialakuló glomerulusvesztés a megmaradó nefronok kompenzáló hiperfiltrációjához vezet (4).

A vesebetegség specifikus okának megszüntetése mellett tehát fontos olyan vesevédő, veseikémlő, szupportív kezelés alkalmazása, ami a glomerularis hemodinamika, valamint a fibrosishoz vezető faktorok befolyásolásával lassíthatja vagy feltartóztathatja a vesefunkció-vesztést (5). Az is fontos szempont, hogy az adott terápia a vesevédelem mellett milyen hatással van az endothel, a micro- és macrovasculatura állapotára, hiszen a cukorbeteg megnövekedett mortalitásának jelentős részét a betegség talaján kialakuló micro- és macrovascularis szövődmények okozzák.

A 2-es típusú DM-ben szenvedő betegek 35-40%-ánál veseérintettség alakul ki. A diabeteses vesebetegség (DKD) a CKD és a végstádiumú veseelégtelenség legfőbb kiváltó oka világszerte (6). Az Egyesült Államokban a cardiovascularis betegségek halálzási aránya megközelítőleg kétszer magasabb a diabetesben szenvedő felnőttek körében, mint az egészséges populációban (7). CKD fennállása esetén pedig sokszorozódik a cardiovascularis rizikó, a betegek sokkal nagyobb valószínűséggel halnak meg szív- és érrendszeri szövődményekben, mint hogy végül dialízisre legyen szükségük (8). Azon betegek esetében, akik végül elérik

a végstádiumú veseelégtelenséget, a prognózis rendkívül kedvezőtlen, az ötéves túlélés kevesebb, mint 40% a cardiovascularis betegséggel összefüggő halálozás kockázata miatt (9).

A diabetológiai gyakorlatban a cukorbeteg-gondozás irányelve több évtizeden át a jó anyagcsere-egyensúly elérése volt, a szövődményeket csupán a hyperglykaemia következményének tekintették, ezért szigorú glykaemiás kontrollal megelőzhetőnek tartották. Mindemellett az életmódváltás, a vérnyomáskontroll, a sztatínok, valamint a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS-) gátlók alkalmazása a CKD-ban és 2-es típusú DM-ben szenvedő betegek kezelésének sarokköve. Sajnos ez a terápiás megközelítés csak mérsékelt eredményeket hozott a szövődmények prevenciójában (10). Napjainkra világossá vált, hogy a glomerulusokat érintő korai hemodinamikai és strukturális változások, illetve a tubulointerstitialis károsodás metabolikus inzultus hiányában is előfordulhatnak. A közelmúltban a 2-es típusú DM-ben és CKD-ban szenvedők terápiás törekvéseinek szemlélete gyökeresen megváltozott az új orális antidiabetikumokkal végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek köszönhetően.

A hatóságok a cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok elvégzésére kötelezték a gyógyszergyártókat, miután a roziglitazont összefüggésbe hozták a szív- és érrendszeri kockázattal. A szer első forgalomba hozatala óta ismert volt, hogy alkalmazása folyadékretencióval és a szív- és érrendszeri dekompenzációjának fokozott kockázatával jár (11). Az előírás nyomán minden új antidiabetikum cardiovascularis hatását a forgalomba hozatalt követően a cardiovascularis kimenetelt elemző vizsgálattal (cardiovascular outcome trial – CVOT) dokumentálni kell. Ezen iránymutatás nyomán végzett vizsgálatok eredményeképpen az elmúlt másfél évtizedben három új, innovatív hatástani csoport került forgalomba és bevezetésre a 2-es típusú DM terápiájában. A dipeptidil-peptidáz-4-gátlók (DPP-4-gátlók) orális antidiabetikumok, amelyek cardiovascularis szempontból biztonságosak, de ezen a téren több előnnyel nem rendelkeznek. A glükagon-szerű peptid-1-receptor-agonisták (GLP-1RA) cardiovascularis szempontból biztonságosak és készítménytől függően cardiorenalis előnnyel bírnak. A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) gátlók szintén orális antidiabetikumok, amelyekről a 2015–2019 között végzett klinikai vizsgálatokból kiderült, hogy nemcsak biztonságos és hatásos antidiabetikumok, hanem vércukorcsoökkentő hatásukon túlmutató további kardiológiai és nefrológiai előnnyel is rendelkeznek.

A szakmai közvéleményt meglepte az SGLT-2-gátló empagliflozinnal végzett CVOT első eredménye. Az EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) vizsgálatban nemcsak igazolták a cardiovascularis biztonságosságot, de kimutatták további rizikócsökkentő hatását a cardiovascularis mortalitás és a szív- és érrendszeri kockázati tényezők vonatkozásában (12, 13). Néhány év alatt az SGLT-2-gátlókkal végzett három legfontosabb CVOT, az EMPA-REG OUTCOME, CANVAS (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) és DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) eredményei új megvilágításba helyezték az antidiabetikus terápiában betöltött szerepüket (12, 14, 15). Az ertugliflozinnal végzett VERTIS CV (Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease) vizsgálat során pedig a szív- és érrendszeri kockázati tényezők csökkentésére irányuló klinikailag értékelhető mértékben (16).

A DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) vizsgálat volt az első, amelyben igazolták, hogy a dapagliflozin szívelégtelenség rosszabbodása vagy a cardiovascularis mortalitást csökkentő hatása a cukorbetegségtől függetlenül is érvényesülhet (17). A CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) vizsgálatban kimutatták, hogy a 2-es típusú DM-ben és vesebetegségben szenvedő betegeknél a veseelégtelenség és a cardiovascularis események kockázata alacsonyabb a canagliflozinnal kezelt betegekben (18). A vesevédő hatásokat igazoló vizsgálatok többségét DKD-ben szenvedő proteinuriás betegeken végezték, azonban későbbi tanulmányok bizonyították, hogy ezek az előnyök a nem cukorbeteg betegekre is kiterjednek (19). A DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) és az EMPA-KIDNEY (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) vizsgálatok igazolták e szerek nefroprotektív szerepét nem cukorbetegség okozta vesebeteg esetében is (20, 21). Emellett a dapagliflozin a DAPA-CKD vizsgálatban a nem cukorbeteg CKD-ben szenvedők esetében csökkentette az összhalálozást, a végstádiumú veseelégtelenség előfordulását, valamint az eGFR 50 százalékos vagy nagyobb csökkenésének kockázatát. Az EMPA-KIDNEY vizsgálat a CKD-s betegek széles körében csökkentette a vesebetegség progressziójának vagy a szív- és érrendszeri halálozás, illetve összes kórházi felvétel kockázatát is a placebohoz viszonyítva: köztük nagyszámú, cukorbetegségben nem szenvedő betegnél és olyanoknál is, akiknél az eGFR 30 ml/perc/1,73 m² alatti volt (21). Ezek az eredmények alátámasztották azt a korábbi vélekedést, miszerint az SGLT-2-gátlók tulajdonságai átlépi a diabetológia határait, ezáltal a kardiológusok és nefrológusok figyelmét is a gyógyszercsoportra irányította.

Közös végső útvonalak

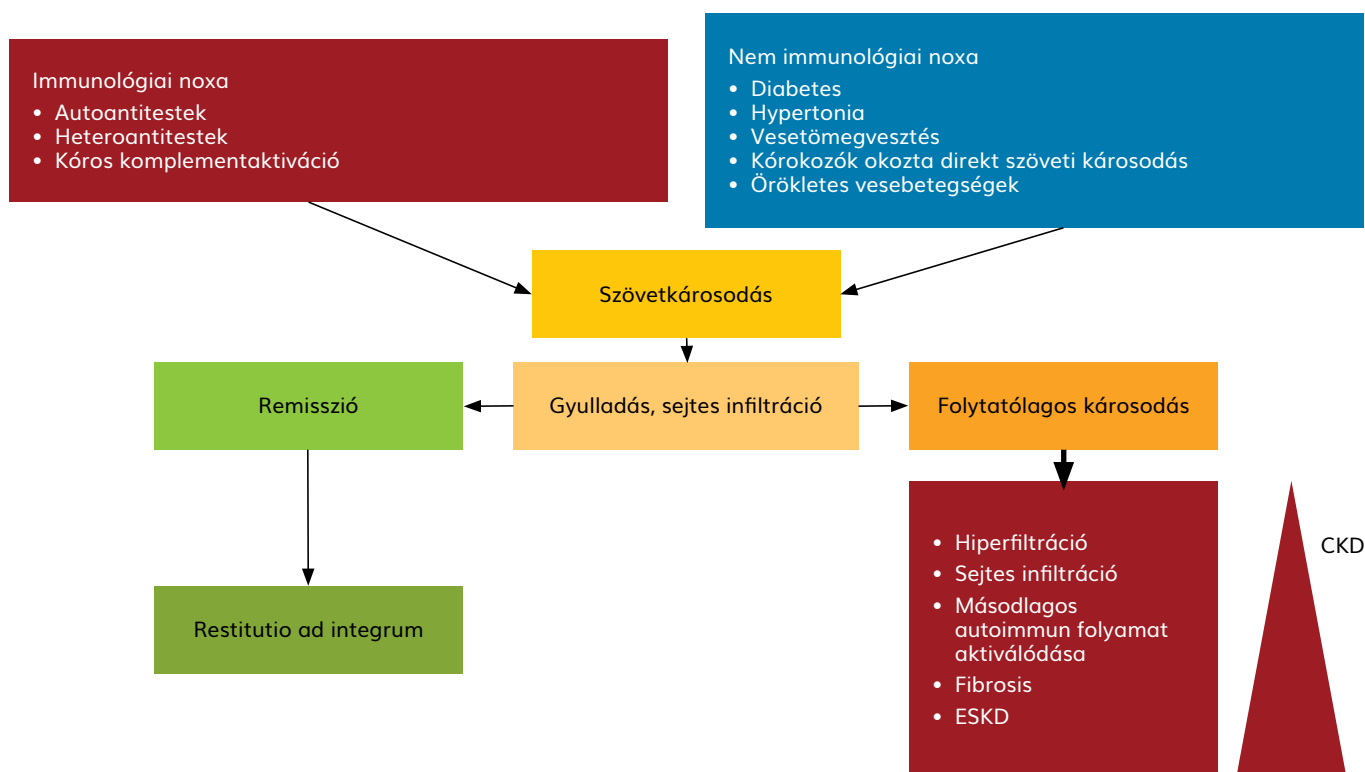
A terápia során a vese komplex szerkezetéből és működéséből adódóan tudjuk, hogy egy már kialakult súlyosabb (immunológiai vagy metabolikus eredetű) vesekárosodás további aktivitás nélkül is fokozatos és nehezen befolyásolható funkcióvesztéshez vezethet, ami nagyban nehezíti a klinikai vizsgálatok megtervezését és kiértékelését. Egy klinikai noxa sikeres kezelése tehát nemcsak az eredeti folyamat remisszióba hozását, hanem a vesefunkció megőrzését, a funkcióvesztés megállítását vagy lassítását is kell, hogy jelentse (1. ábra).

A következőkben áttekintjük, hogy a hagyományos és az újabb „nefroprotektív arsenálunk” milyen mechanizmusokkal mérsékli a vesekárosodás progresszióját.

RAAS-gátlók

A RAAS összes eleme kifejeződik lokálisan a vesében, és kulcsszerepet játszik a vesebetegség patogenezisében. Az angiotenzin II intrarenalis képződése nemcsak a glomerularis hemodinamikát és a tubulus nátriumtranszportját szabályozza, hanem gyulladással és fibrotikus útvonalakat is aktivál. Számos randomizált klinikai vizsgálat egyértelműen kimutatta, hogy a RAAS-gátlók csökkentik a vérnyomást és a proteinuriát, illetve megakadályozzák a vesefibrosis kialakulását, ezáltal lassítják a vesefunkció romlását vesebetegségben szenvedő betegeknél (22–26). Ezért a kezelési irányelvek a RAAS-gátlók alkalmazását javasolják első vonalbeli vérnyomáscsökkentő terápiaként krónikus vesebetegségben és proteinuriában, valamint cukorbetegségben és magas vérnyomásban szenvedő betegeknél (27). Az angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE-) gátlók a glomerularis

1. ábra. A szövetkárosodás lehetséges okai, következményei és kimenetele



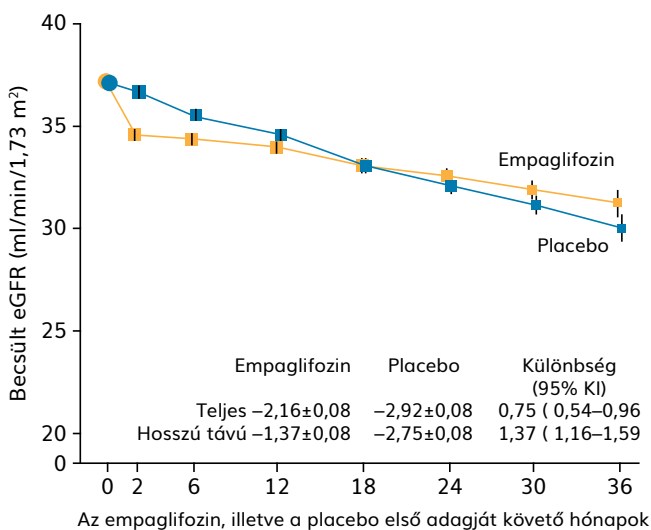
bazálmembrán permeabilitását normalizálják, illetve lassítják a glomerulosclerosis és az albuminuria kialakulását. A DKD progresszióját csökkentő hatásukat hipertónia jelenlétében és hiányában egyaránt igazolták. Mindemellett a lokálisan ható növekedési faktorok aktivitását és a mesangialis sejtek proliferációját is mérséklék (28). Az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) készítményekkel kapcsolatban az ACE-gátlóknál leírt protektív hatásokhoz hasonló megfigyeléseket tettek, a vesét érintő szövődmények gyakorisága jelentősen csökkent. ARB-val végzett vizsgálatokban igazolták, hogy csökkentik a kreatininszintet, a proteinuriát, illetve a végstádiumú veseelégtelenség kockázatát (29). A protektív hatás hátterében álló molekuláris mechanizmusokat a vesekárosodás különböző preklinikai modelljeiben vizsgálták, ahol kimutatták, hogy az ACE-gátló és ARB-kezelés egyaránt csökkenti a gyulladásos mediátorok szintjét, illetve a TGF- β , fibronectin, α -SMA-szinteket (26, 30, 31).

GLP-1RA

A GLP-1RA napjainkban a 2-es típusú DM vércukorszökkentő kezelésének meghatározó készítményei, amelyek az inkretin tengelyen hatnak ellenállva a DPP-4 enzim degradáló hatásának. A csoport valamennyi képviselője a pancreas béta- és alfa-sejtjein hatva glükózdependens módon javítja az inzulinszekréciót és csökkenti a glükagonelválasztást. A GLP-1RA csoport szerkezet, molekulaméret és hatástartam tekintetében heterogén összetételű. Egyes adatok szerint különböznek receptorkötődésük erősségében és tartamában is (32). Antihyperglykaemiás hatáson túlmutató pleiotrop tulajdonságokkal is rendelkeznek, amelyek cardiovascularis és renalis szempontból hosszabb távon előnyt jelentenek a betegek számára.

Az ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) randomizált, placebokontrollált klinikai vizsgálat további analízise kimutatta, hogy a lixisenatid csökkenti az UACR (albumin-to-creatinine ratio) progresszióját macroalbuminuriás betegekben, illetve az újonnan kialakuló macroalbuminuria

2. ábra. Az eGFR változása empaglifozinkezelés során placebohoz viszonyítva (21)



Az egyes értékeket átlag±SE formában mutatjuk.
A „hosszú távú” jelölése második hónap és az empaglifozinterápia vége közötti változást mutatja.

kockázata alacsonyabb volt, azonban az eGFR-csökkenést nem befolyásolta (33). A LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome) és SUSTAIN (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) vizsgálatok igazolták, hogy a liraglutid, illetve szemaglutid csökkenti a tartós macroalbuminuriát, a szérumkreatinin-szintet (34, 35). Az AWARD-7 (Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease) vizsgálatban szintén igazolták a dulaglutid UACR-csökkentő hatását macroalbuminuriás betegekben (36).

A GLP-1RA készítmények különböző mechanizmusok révén csökkenthetik az albuminuriát. Antiinflammatorikus és oxidatív stresszt mérséklő hatást igazoltak számos preklinikai vizsgálatban, amelyek a vesekeringést, valamint a nátrium- és káliumürítést fokozó hatás hátterében állhatnak (37). A fent említett megfigyelések alapján csökken az albuminürítés alkalmazásuk során és kedvezően befolyásolják a vese hemodinamikáját, azonban a csoport renoprotektív hatásai még nem minden tekintetben tisztázottak.

SGLT-2-gátlók

A glioflozinok a vese proximális tubulus korai szakaszán lévő SGLT-2 gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, amely által hatásosan csökkentik a vércukorszintet, ezzel párhuzamosan fokozzák a glucosuriát. Az SGLT-2 iránti szelektivitásuk jelentős szórást mutat, amely a hatékonyságban eltéréseket okozhat. Az *Egészségügyi Közlönyben* 2021-ben megjelent hazai irányelvben DKD esetén SGLT-2-gátlót javasolt alkalmazni a CKD progressziójának és a cardiovascularis betegségek kockázatának csökkentésére. A hatástani csoport csökkenti a DKD progresszióját és csökkenti a szívégtelenség miatti hospitalizációt, valamint az atherosclerosis kialakulásának kockázatát. A dapagliflozin 25 ml/perc/1,73 m², az empagliflozin (10 mg) 30 ml/perc/1,73 m² eGFR-érték felett indítható, továbbá az empagliflozin (10 mg) szívégtelenség indikációjában 20 ml/min/1,73 m² értéktől indítható (20, 21). A CKD esetén alkalmazott SGLT-2-gátló kezelés a cukorbetegség jelenlététől függetlenül javítja a glomerularis funkciót és csökkenti a fehérjeürítést (20, 21).

Az SGLT-2-gátlókról kimutatták, hogy számos renalis és extrarenalis mechanizmuson keresztül fejtik ki kedvező hatásukat, amelyek alább kerülnek részletes ismertetésre.

Renalis mechanizmusok

Glomerularis hemodinamika

Az SGLT-2-gátlók alkalmazása csökkenti a nátrium-visszaszívást a proximalis tubulusban, ezáltal fokozódik a NaCl mennyisége a distalis tubulusokban, amit a macula densa érzékel. Ennek következtében aktiválódik a tubuloglomerularis feed-back, ami javítja a glomerularis perfúziót, csökkenti az intraglomerularis nyomást és a glomerularis hiperfiltrációt (38, 39). Emellett a natriuresis elősegítheti az NHE3 (Na⁺/H⁺ Exchanger-3) aktivitásának mérséklését, ami fokozódik cukorbetegségben (40).

E hatások eredőjeként a terápia megkezdését követően átmeneti – funkcionális – eGFR-csökkenés lép fel. A hosszú távú követés során azonban az eGFR-vesztés lelassul, és a különbség a placeboval szemben szignifikánssá válik (2. ábra) (21).

Tubularis védelem

A DKD patogenezisében kulcsfaktor a szisztémás és lokális renalis szubklinikai gyulladás és az oxidatív stressz (41). A közelmúltban végzett tanulmányok hangsúlyozzák a krónikus hypoxia hipotézis fontosságát, miszerint a vesében kialakuló krónikus hypoxia kiemelt jelentőségű a DKD és egyéb etiológiájú CKD kialakulásában (42). Számos tanulmány kimutatta, hogy az SGLT-2-gátló kezelés csökkenti a gyulladással mediátorok (IL-1 β , IL-6, TNF- α) és a fibrosis biomarkereit (TGF- β , CTGF, PDGF, fibronectin, α -SMA) a proximális tubularis sejtekben és állatmodellekben (43–45). Állatkísérletes eredmények igazolják, hogy az SGLT-2-gátlók csökkentik a vese NADPH oxidáz-4 (NOX4) expresszióját és az oxidatív stresszt mind a tubularis epitheliumban, mind a glomerularis podocytákban (46, 47). Továbbá úgy tűnik, hogy az SGLT-2-gátlók a nátrium és a glükóz tubularis terhelés csökkentésével javítják a szöveti oxigenizációt. Mindemellett mérséklék a hypoxia indukált faktor-1 (HIF-1) mennyiségét és gátolják a nukleáris transzlokációját, ezzel védelmet nyújtva a tubulussejtek számára (48).

Extrarenalis mechanizmusok

Vérnyomáscsökkentő hatás

A közelmúltban végzett metaanalízisek kimutatták, hogy az SGLT-2-gátló kezelés tartósan csökkenti a szisztolés vérnyomásértéket körülbelül 4-6 Hgmm-rel, míg a diasztolés vérnyomásértékeket 1-2 Hgmm-rel (49, 50). Az SGLT-2-gátlók számos molekuláris mechanizmus révén okozhatnak vérnyomásváltozást, főként a natriuresisnek és ozmotikus diuresisnek, a csökkent artériás merevségnek (a csökkent nátriumkoncentráció miatt) köszönhetően. Mindazonáltal kimutatták, hogy az SGLT-2-gátlók vérnyomáscsökkentő hatása független a veseműködéstől, ami az ozmotikus diuresisfüggő volumendeplición túlmutató egyéb faktorok hatását is bizonyítja (51). A folyamat mögött húzódo mechanizmusként az NHE gátlásán és a csökkent intracelluláris Ca²⁺-jelátvitelen keresztül kialakuló vasodilatációt javasolták a szerzők (52, 53).

Ezen hatások mellett azt találták, hogy az SGLT-2-gátlók közvetlenül hatnak az érrendszerre. Cooper és munkatársai kimutatták, hogy az empagliflozin helyreállította az endothelialis glikokalix integritását humán aortasejtekben, ezáltal védhet az érlemezsedés kialakulásától és az endothelialis diszfunkciótól, amelyek a vesebetegség meghatározó jellemzői (54). Mindemellett 1-es típusú DM állatmodelljében kimutatták, hogy a dapagliflozinkezelés csökkenti az intima-media megvastagodást (55).

Diuresis és folyadékretenció

Az SGLT-2-gátlók fokozzák a natriuresist a renalis proximális tubulusokban, ami ozmotikus diuresishez vezet. A diuretikus hatás mértéke a vércukorszinttől nem teljesen független, így magasabb vércukorszint mellett nagyobb mértékű hatást észlelhetünk. A volumencsökkenés mérsékli az előterhelést és a kamra töltőnyomását, ami következményképpen csökkenti a myocardium feszülését és a kamrai aritmiák kialakulásának rizikóját. Az SGLT-2-gátlók volumencsökkentő hatását 45 ml/perc alatti GFR és csökkent glükózezekréció ellenére is észlelték. A hatás hátterében az állhat, hogy az SGLT-2-gátlók elősegítik a nega-

tív nátriumegyensúlyt a nátrium interstitialis kompartmentből való mobilizálásával, így fenntartják a keringési volument és a vese hemodinamikáját (56). Fontos kiemelni, hogy ezek a hatások különböznek az egyéb diuretikumok hatásaitól, hiszen az SGLT-2-gátlók nem okoznak kompenzatorikus szimpatikus aktivációt, ioneltéréseket (hypokalaemia, hypomagnesaemia), illetve nemkívánatos metabolikus (hyperurikaemia) és renalis hemodinamikai hatásokat.

Glükóz- és lipotoxicitás-csökkenés, kalóriavesztés

Az SGLT-2-gátlók által kiváltott renalis glükózezekréció további hatása a megváltozott glükóz- és kalória-egyensúly. Állatkísérletes eredmények igazolják, hogy a dapagliflozin csökkenti a glükotoxicitást, javítja az inzulinérzékenységet és a plazma lipidprofilját, valamint az elhízás által kiváltott gyulladást és oxidatív stresszt, ami megelőzheti a vesefibrosis kialakulását (57). Emellett az SGLT-2-gátlók mérséklék a glükóz szubsztrátként való felhasználását a szabad zsírsavszintézisben, ezáltal csökkentik a sejtek lipotoxicitását (58). Ez a hatás csökkentheti az endoplazmatikus reticulum stresszt, ami lassítja a gyulladással és fibrotikus folyamatok kialakulását a vesében. Továbbá a lipidmetabolizmus javítása a testtömeg és a visceralis zsírszövet csökkenéséhez vezet (59). Bolinder és munkatársai egy 24 hetes tanulmányban megfigyelték, hogy a metformin és dapagliflozin kombinált kezelés intenzívebb polyuriát okoz, valamint a csípőkörfogot és a zsírtömegindex erőteljesebb csökkenéséhez vezet (60). Hasonló megfigyeléseket tettek az empagliflozin-monoterápia és inzulin±metforminnal való kombinált kezelés során észlelt súlyváltozást terén is (61). Ezek a vizsgálatok igazolják, hogy a kalóriavesztés hátterében részben a glükóz fokozott eliminációja és a következményesen fokozódó lipidmetabolizmus állhat (3. ábra).

Összefoglalás

A már „aranystandardnak” tartott, a renin-angiotenzin rendszer gátlásával ható gyógyszerek mellett új, eredetileg a diabetes mellitus kezelésére bevezetett gyógyszerek bővítették a renoprotekció lehetőségét.

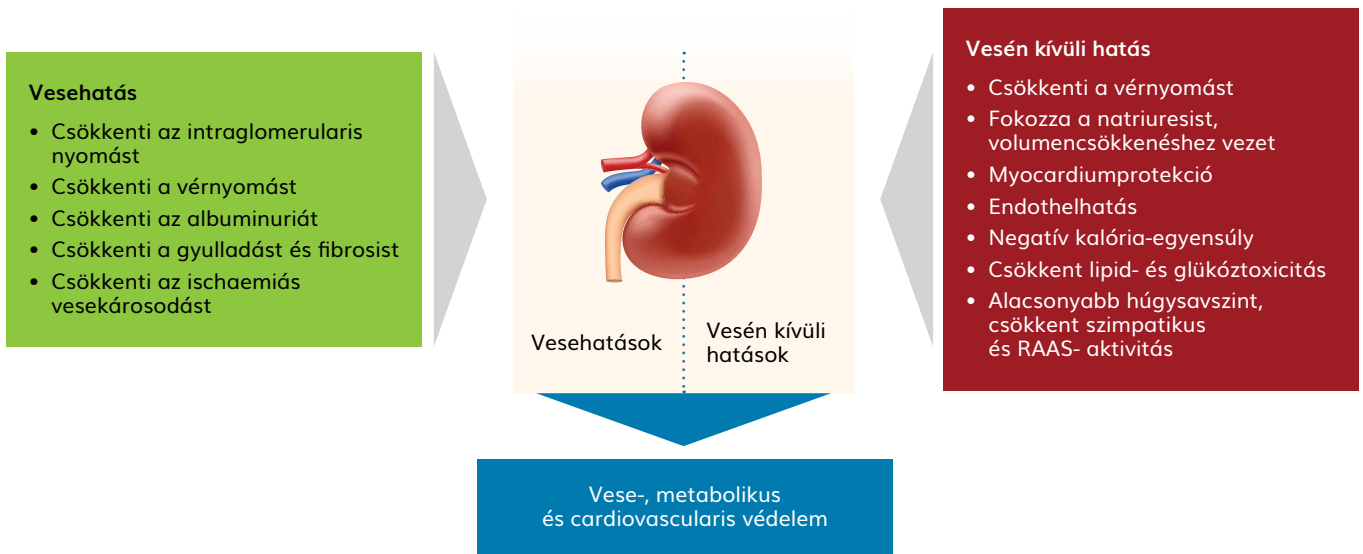
Jól tervezett klinikai vizsgálatok igazolták e szereknek szívre és érrendszerre vonatkozó protektív hatását. Alap- és klinikai kutatások fényt derítettek számos mechanizmusra, amelyek a hatásokban szerepet játszhatnak. Különösen ígéretes az a megfigyelés, hogy az eredetileg diabetesben igazolt renoprotekció a nem diabeteses, krónikus vesebeteggekben is érvényesül, ezzel új lehetőséget biztosítva a krónikus vesebetegség progressziójának lassítására.

Köszönetnyilvánítás

A munka részben az ÚNKP-22-4-II-SE-2, LP2021-3/2021, és a TKP2021-EGA-24 pályázatok támogatásával készült.

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, ami eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától. A megemlítt készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó. Az empagliflozin nem rendelkezik indikációval krónikus vesebetegség kezelésére. Jóváhagyás száma: SC-HU-03043; Jóváhagyás ideje: 2023. 04. 04.

3. ábra. Az SGLT-2-gátlók renalis és extrarenalis hatásai és azok eredője (62-64)



Irodalom

1. Wittmann I, Kárpáti I, Balla J, et al. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisáról és kezeléséről. Egészségügyi Közlöny 2021. p. 1753-78.
2. Jermendy G, et al. Changes in mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;163:108134. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108134>
3. Farsang C. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22:S1-36.
4. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49(6):1774-7. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.265>
5. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1708-14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs037>
6. Johansen KL, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2022;79(4Suppl1):A8- A12. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.02.001>
7. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes* 2015;6(13):1246-58. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i13.1246>
8. Joseph JJ, 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.
9. Palsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(3):273-80. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.003>
10. Sugahara M, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2021;26(6):491-500. <https://doi.org/10.1111/nep.13860>
11. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370(9593):1129-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1)
12. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
13. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
14. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
15. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
16. Cannon CP, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(15):1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
17. McMurray JJV, Docherty KF, Jhund PS. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Reply. *N Engl J Med* 2020;382(10):973. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1917241>
18. Perkovic V, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
19. Heerspink HJL, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94(1):26-39. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
20. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
21. Group EKC, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
22. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
23. Lewis EJ, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>
24. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
25. Maschio G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(15):939-45. <https://doi.org/10.1056/NEJM199604113341502>
26. Banki NF, et al. Aldosterone antagonists in monotherapy are protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *PLoS One* 2012;7(6):e39938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039938>
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work, G., KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
28. Koszegi S, et al. RAAS inhibitors directly reduce diabetes-induced renal fibrosis via growth factor inhibition. *J Physiol* 2019;597(1):193-209. <https://doi.org/10.1113/JP277002>
29. Remuzzi G, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005(99):S57-65. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x>

30. *Obata J, et al.* Candesartan prevents the progression of glomerulosclerosis in genetic hypertensive rats. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S229-31.
31. *Wang H, et al.* Advanced IgA nephropathy with impaired renal function benefits from losartan treatment in rats. *Ren Fail* 2013;35(6):812-8. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.794686>
32. *Aroda VR.* A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl1):22-33. <https://doi.org/10.1111/dom.13162>
33. *Muskiet MHA, et al.* Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):859-69. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30268-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30268-7)
34. *Mann JFE, et al.* Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(9):839-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
35. *Husain M, et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(9):841-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
36. *Tuttle KR, et al.* Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(8):605-17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)
37. *Muskiet MHA, et al.* GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(10):605-28. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.123>
38. *Vallon V, Thomson SC.* The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(6):317-36. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>
39. *DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS.* Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(5):319-34. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
40. *Onishi A, et al.* A role for tubular Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;319(4):F712-F728. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00264.2020>
41. *Perez-Morales RE, et al.* Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron* 2019;143(1):12-6. <https://doi.org/10.1159/000493278>
42. *Fine LG, Norman JT.* Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008;74(7):867-72. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.350>
43. *Heerspink HJL, et al.* Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2019;62(7):1154-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4>
44. *Jaikumkao K, et al.* Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, slows the progression of renal complications through the suppression of renal inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in prediabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(11):2617-26. <https://doi.org/10.1111/dom.13441>
45. *Vallon V, et al.* SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(2):F194-204. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00520.2013>
46. *Kamezaki M, et al.* Comprehensive renoprotective effects of ipragliflozin on early diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep* 2018;8(1):4029. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22229-5>
47. *Swe MT, et al.* Dapagliflozin attenuates renal gluconeogenic enzyme expression in obese rats. *J Endocrinol* 2020;245(2):193-205. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0480>
48. *Hodrea J, et al.* Reduced O-GlcNAcylation and tubular hypoxia contribute to the antifibrotic effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the diabetic kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(4):F1017-F1029. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00021.2020>
49. *Hussein H, et al.* Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2is) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis study protocol. *BMJ Open* 2018;8(11):e023206. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023206>
50. *Mazidi M, et al.* Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6(6). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
51. *Kohan DE, et al.* Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85(4):962-71. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.356>
52. *Uthman L, et al.* Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61(3):722-6. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>
53. *Wang S, et al.* Na+/H+ exchanger is required for hyperglycaemia-induced endothelial dysfunction via calcium-dependent calpain. *Cardiovasc Res* 2008;80(2):255-62. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn179>
54. *Cooper S, et al.* Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. *Mol Cell Biochem* 2019;459(1-2):121-30. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03555-2>
55. *Hodrea J, et al.* SGLT2 inhibitor dapagliflozin prevents atherosclerotic and cardiac complications in experimental type 1 diabetes. *PLoS One* 2022;17(2):e0263285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263285>
56. *Petrykiv S, et al.* Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5):751-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.10180916>
57. *Wang D, et al.* The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Renal and Liver Disease in Western Diet Induced Obesity Mice. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010137>
58. *DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M.* Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(1):11-26. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>
59. *Sanchez-Garcia A, et al.* Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;160:105068. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105068>
60. *Bolinder J, et al.* Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020-31. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260>
61. *Rosenstock J, et al.* Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):1815-23. <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>
62. *Leoncini G, et al.* SGLT2 is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int J Mol Sci* 2021;22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094441>
63. *Packer M.* Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation* 2022;146(18):1383-405. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>
64. *Mone P, et al.* SGLT2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights From Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension* 2022;79(8):1633-43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586>