

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

A glukagonszerű-peptid-1-receptoragonisták anyagcsere-, ér- és vesehatása, a kénhidrogén lehetséges szerepe

Wittmann István dr.

Összefoglalás

Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a glukagonszerű-peptid-1-receptoragonisták (GLP-1-RA) hatékonyak cukorbetegségben. Javítják a szénhidrát-anyagcserét, csökkentik az érlelmeszesedéses, kardiovaszkuláris és a diabeteses vesebetegség kockázatát. Munkacsoportunk korábbi munkáiból ismert, hogy a GLP-1-RA-k érhátását részben kénhidrogén jelátvitelük okozza. A kénhidrogén jelátvitel független a hipoxia és az oxidatív stressz hatásától, ezért ischaemiában és cukorbetegségben is működőképes marad. A kénhidrogén az érlelmeszesedést és a diabeteses vesebetegséget, számos támadásponton hatva, javítja. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a GLP-1-RA-k, részben a kénhidrogént növelő effektusuknak köszönhetően fejtik ki kedvező anyagcsere-, kardiovaszkuláris és vesehatásukat.

■ **Kulcsszavak:** kardiovaszkuláris betegség, diabeteses vesebetegség, glukagonszerű-peptid-1-receptoragonisták, kénhidrogén, hipoxia, oxidatív stressz

Metabolic, vascular and renal effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist; the possible role of hydrogen sulfide

Summary: Randomized controlled clinical trials verified the beneficial effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RA) in diabetes mellitus. They improve carbohydrate metabolism, and decrease the risk of atherosclerotic cardiovascular and diabetic kidney disease. Previous results of our group showed that the vascular signalling pathway of GLP-1-RA-s involves hydrogen sulphide (H_2S), as well. H_2S -pathway is resistant to hypoxia and oxidative stress that is why working also in ischaemia and in diabetes mellitus. H_2S , having many targets, improves atherosclerosis and diabetic kidney disease. Summarizing, one can suppose that GLP-1-RA-s, using also H_2S -pathway, have a beneficial effect on the metabolism, cardiovascular and kidney disease.

■ **Keywords:** cardiovascular disease, diabetic kidney disease, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, hydrogen sulphide, hypoxia, oxidative stress

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°3) 145–149. 2021. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2021.13

Közlésre érkezett: 2021. június 15. • Közlésre elfogadva: 2021. augusztus 5.

A szerző levelezési címe: Prof. dr. Wittmann István

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar,
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum
7624 Pécs, Pácsi u. 1.
E-mail: istvan.wittmann@pte.hu

Rövidítések

EMT: epitheliális-mezenhimális átmenet (epithelial–mesenchymal transition); **eNOS:** endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz; **GBM:** glomeruláris bazális membrán; **RCT:** randomizált klinikai vizsgálat (randomized controlled trial); **TGF:** tubuloglomeruláris feedback; **TGF-béta:** transzformáló-növekedési faktor-béta (transforming growth factor beta)

A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) jelentkező anyagcserezavar lényegét az alábbiakban foglalom össze.

A T2DM kifejlődése során, a prediabetesben az ismétlődő glikémiás attackok miatt, a sejtek telítődnek a glükózból képződő zsírsavakkal, amelyek zsírcseppek (lipid droplet) formájában tárolódnak. Ezek a zsírcseppek minden sejtben kimutathatóak, a májban nem alkoholos májelzsírosodásnak (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) nevezük, de jelen van a hasnyálmirigyben, a szívizomzatban, a simaizomban, a vese minden sejtjében és a neuronokban is. Így a sejtek az energiát jelentő glükózt zsír formájában tárolják, azaz a sejtek energiaforrással túltöltöttek. Ennek következménye T2DM-ben az inzulinrezisztencia, a további glükózmolekulák sejtbe jutásának nehezítettsége.

A sejtben glükóz-zsír interkonverzió zajlik, ezért a bejutó glükózból zsír lehet, és a glükóz kiáramlása miatt a zsírból is glükóz keletkezhet. Azaz, ha a sejtek glükózt juttatnak ki, ezzel az intracelluláris zsír szintje is csökken. Mindemellett T2DM-ben a keringésben nemcsak a glükóz, hanem a zsír

(nem észterifikált zsírsavak és a triglicerid) szintje is magas.

Mindazok a hatások, amik a glükóz sejtből történő kiáramlását és ez által az intracelluláris zsírtartalék csökkenését okozzák, javítják a sejt funkcióját is. Ennek kapcsán merül fel az a kérdés, hogy vajon a sejtben belüli energia-túltöltöttség (magas glükóz- és/vagy zsírkoncentráció) a veszélyesebb a szervezetre, vagy ezek emelkedett szintje a keringésben?

Mivel a diabetológiai gyakorlat a vércukormérésen és a HbA_{1c} meghatározásán alapszik, azt is mondhatjuk, hogy a vércukormérés az extracelluláris, a HbA_{1c} a sejtben belüli hatásokat tükrözi. Közismert, hogy a HbA_{1c} milyen szoros kapcsolatban áll a szövődmények kockázatával, de tudjuk, hogy a vércukor hatása sem elhanyagolható. Tovább bonyolítja a helyzetet az, hogy a HbA_{1c} a vörösvértestek intracelluláris glükózkoncentrációjától függ, ami viszont szorosan követi a vérplazma cukorszintjét, hiszen a glükóztranszport a vörösvértestek esetén inzulinfüggetlen.

Amennyiben a fentiek figyelembevételével tekintünk a glükózkáramlást okozó glukagonra, átértelmezhetjük annak, eddig teljesen negatívnak tartott, anyagcsere-szerepét, hiszen a glukagon glükózkáramlást okoz a sejtekből, csökkentve ezáltal a sejtek energia-túltöltöttségét.

Összefoglalva elmondható, hogy T2DM-ben az energiabevitel csökkentésével és/vagy az energia-kiürítés növelésével (diétás energiamegszorítással, a szénhidrát és/vagy a zsír gastrointestinalis felszívódásának gátlásával, valamint a vesében a glükóz reabszorpciójának csökkentésével) és a sejtekből történő energialeadás elősegítésével lehet ideális kezelést elérni.

A glukagonszerű peptid-1 (GLP-1), a glukagon és a glukagonszerű-peptid-1-receptoragonisták (GLP-1-RA) érhataása

Munkacsoportunk in vitro vizsgálatokban tanulmányozta a GLP-1/glukagon és a GLP-1-RA-k

1. táblázat. A GLP-1/glukagon, az exenatid és a liraglutid érhataásban szerepet játszó mechanizmusok^{1,2,3}

Hatás	GLP-1/glukagon	Exenatid	Liraglutid
Nitrogén-monoxid	✓	✓	✓
Szén-monoxid	✓	✓	✓
Kénhidrogén	✓	✓	✓
Szuperoxid szabad gyök	✓	✓	✓
Hidrogén-peroxid	✗	✓	✓
Prostaglandin	✗	✓	✗
Protein-kináz A / protein-kináz G	✓	✓	✓
Káliumkiáramlás	✓	✓	✓
Na ⁺ -Ca ²⁺ cseretranszport ↑	✓	✓	✓
Vazodilatáció	✓	✓	✓

✓: létező hatás; ✗: nem létező vagy nem vizsgált hatás

(exenatid, liraglutid) jelátviteli rendszereit (1. táblázat).^{1,2,3}

A GLP-1, a glukagon, az exenatid és a liraglutid is növeli az erekben az ún. gáztranszmitterek (nitrogén-monoxid [NO], szén-monoxid [CO] és kénhidrogén [H₂S]) termelődését.

Kimutattuk, hogy ezek a hormonok a szuperoxid szabad gyök és a hidrogén-peroxid (H₂O₂) termelése révén is hatnak, sőt az exenatidra igazoltuk a prosztaglandin út beindulását is. A következő lépésben ezek a jelátviteli molekulák megindítják a protein-kináz A és a protein-kináz G aktiválódását, ami a káliumcsatornák megnyitását keresztül a sejtből történő káliumkiáramláshoz és ezen keresztül membrán-hiperpolarizációhoz, majd a nátrium-kalcium cseretranszporter aktivációján át az intracelluláris kalciumkoncentráció csökkenéséhez és végeredményben simaizom-elazulás következtében vazodilatációhoz vezet (1. táblázat).^{1,2,3}

A GLP-1 és a GLP-1-RA-k érhatalásának szerepe anyagcsere-hatásuk kifejlődésében

A vázizomzat anyagcseréje, az igénybevételtől is függő, nagy rugalmasságot mutat, ugyanis a vázizomzatot ellátó úgynevezett nutritív kapillárisok átáramlása az igényeknek megfelelően kisebb vagy nagyobb lehet. Az átáramlás mértékét a nutritív prekapilláris arteriolák tágassága szabályozza, amit, többek között, az inzulin is növelhet. Az inzulinnek ez a hatása az endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS-) aktivációja és az ezen enzim által termelt NO révén valósul meg.

Újabban kimutatták, hogy a GLP-1-RA liraglutid is növelheti a vázizom inzulin kiváltotta mikrovaszkuláris perfúzióját.⁴ Bár feltételezték, hogy a GLP-1-RA-k eme vazodilatációs hatásában az NO-nak is szerepe lehet, azonban mások kimutatták, hogy attól független mechanizmusok is szerepet játszhatnak.⁵

A GLP-1-RA által növelt mikrovaszkuláris keringés a vércukor jobb felhasználásán keresztül javítja az anyagcserehelyzetet és így hozzájárul az inzulinrezisztencia mérsékléséhez. Másrészt az izomzat oxigénellátásának javításán keresztül⁴ és más mechanizmusok révén is⁶ a fizikai teljesítőképesség is növeli.

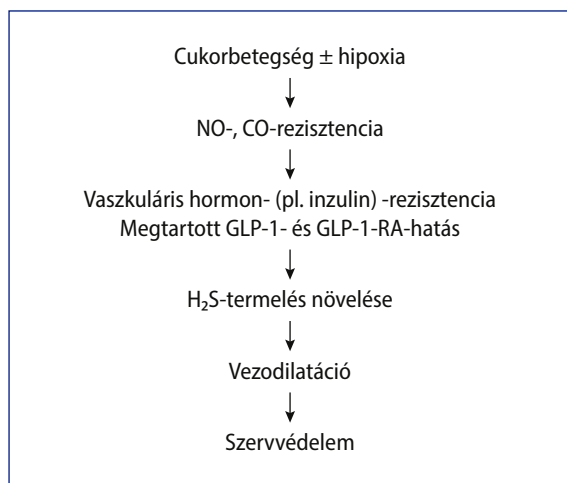
A GLP-1-RA-k által keltett kénhidrogén érhatalásai és az atherosclerosis

Az utóbbi évek randomizált, kontrollált tanulmányai (RCT) igazolták a GLP-1-RA-k (liraglutid, dulaglutid, semaglutid) hatékonyságát atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegségben, ami ma már az ajánlások szintjén is elfogadottá vált mind a primer, mind a szekunder prevencióban (MDT ajánlás, 2020). Ennek hatásmechanizmusa az RCT-kből nem megítélhető, de az az általános, bár nem pontosított nézet alakult ki, hogy ez antiatherosclerotikus hatásukból fakad. Saját eredményeink alapján az alábbi lehetőségek merülnek fel a GLP-1-RA-k antiatherosclerotikus hatásmechanizmusának magyarázatára. Természetesen klinikai szinten fontos ezeknek a gyógyszereknek az antidiabetikus, vérnyomás- és testsúlycsökkentő hatása, de a kardiovaszkuláris kimenetelű vizsgálatok (CVOT) alapján egyéb, additív effektusok sem zárhatók ki.

A kénhidrogén képződésében szerepet játszó enzimek, a cisztationin-gamma-liáz, a cisztationin-béta-szintáz és a 3-merkaptopiruvát-kén-transzferáz hatására termelődött H₂S vazodilatátor, csökkenti az oxidatív stresszt, a sejtek apoptózisát és a gyulladást.⁷

Balla József és Balla György munkacsoportja rámutatott, hogy a CO és a H₂S útvonal szoros kapcsolatban áll.⁷ Normoxiában a hemoxigenáz enzim a hemből biliverdint és CO-t termel, ami gátolja a H₂S képződéséért felelős cisztationin-béta-szintáz enzimet, így kevesebb H₂S képződik. Hipoxiában, az oxigénhiány következtében a CO termelése csökken, és ezzel a cisztationin-béta-szintáz felszabadul a CO-gátlás alól, aminek eredményeképpen több H₂S képződik. Ezzel a megfigyeléssel a Balla testvérek nagyon fontos jelenségre és terápiás lehetőségre hívták fel a figyelmet, nevezetesen arra, hogy kóros körülmények között a H₂S-termelés és ennek fokozott termelődése lehet a szervezet menekülő útvonala.

Fontos megemlíteni, hogy cukorbetegségben a fokozott oxidatív stressz miatt az NO hatástalan lesz, mert belőle (és a túltermelt szuperoxid szabad gyökből) peroxinitrit képződik, ami nem hogy nem vazodilatátor, hanem kifejezetten vazokonstriktor hatású. Így tehát cukorbetegségben az eNOS-NO rendszer hatástalan, vagy legalábbis csökkent hatékonyságú. Ennek következtében azok



1. ábra. A GLP-1 és a GLP-1-RA-k H_2S -en keresztül megvalósuló szervvédő hatása

a hormonok, amelyek az NO-n keresztül hozzák létre az értágulatot, mint pl. az inzulin, a C-peptid, az acetilkolin, a bradikinin, az ADP, a leptin, az atriális nátriuretikus peptid, hatástalanok. A cukorbetegségben gyakori szöveti hipoxiában, az oxigénhiány miatt, a CO-képződés is zavart szenved, ezért csak a H_2S marad meg hatékony értágítónak.

Azok a hormonok és gyógyszerek, amelyek, legalábbis részben, a H_2S -en keresztül fejtik ki a vazodilatációt, cukorbetegségben és hipoxiában is hatékonyak maradnak, mint például a GLP-1 és a GLP-1-RA-k. Ennek következtében ezek a gyógyszerek szekunder prevencióban is szervvédők lehetnek (1. ábra).

A GLP-1-RA-k által keltett kénhidrogén vesehatásai

Talán kevésbé ismert a cukorbetegség okozta vesebetegség (DKD) kialakulásának a mechanizmusa, mint az atherosclerosisé, ezért először lássuk ennek néhány fontos elemét.

A cukorbetegség okozta vesebetegség érinti a vese minden részét.

A glomerulusban károsítja a kapilláris kacsok endotélijének a glikokális rétegét. Ez a fenesztrált endotél külső felszínét borító szénhidrát-fehérje

réteg, amely a fenesztráció ellenére megakadályozza azt, hogy a szérumfehérjék kijussanak az endotélsejt-rétegen kívülre. Károsítja magát az endotél és az alatta elhelyezkedő glomeruláris bazális membránt (GBM). A GBM elveszíti normális negatív töltését és megnövekszenek a pórusátmérői. Mindkettő lehetővé teszi a fehérjék extravázációját. A GBM-hez kapcsolódnak a podocyták, az állabait fehérje-fehérje interakciók tömege rögzíti oda a GBM-hez. Az állabak között membrán feszül (slit membrane) amely szintén a fehérje visszatartásáért felelős. A membrán károsodása, valamint az állabak rögzítetlen volta végül podocytaleváláshoz és kifejezett fehérjevezetéshez vezet. A mezangiális sejtek, cukorbetegség okozta sérülésük következtében, fokozott mértékben termelik az extracelluláris mátrix fehérjét, aminek mezangiumkiszélesedés lesz a következménye. Súlyosabb esetben ezek a mátrixfehérjék nodulusokat képeznek (ezek az úgynevezett Kimmelstiel-Wilson-típusú léziók). A prekapilláris és posztkapilláris erek, az arteriola afferens és efferens hialinózisa jellemző cukorbetegségre.

A tubulointersticiális területek sem maradnak érintetlenek cukorbetegségben. A helyi gyulladás és a jelentős proteinuria miatti tubuláris epiteliális sejtkárosodás epiteliális-mezenhimális tranzíciót (EMT) okoz, ami ráadásul a malignizálódás előállapota is (ismert, hogy T2DM-ben jelentősen megnő a veserák kockázata).

A T2DM-re jellemző a fokozott aldosterontermelés is, ami renális nátriumretenciót és ez által, a tubuloglomeruláris feedback (TGF) révén, arteriola afferens vazodilatáción keresztül glomeruláris nyomásnövekedést okoz.

A GLP-1-RA-k cukorbetegségben mérséklék a vesegyulladást, az oxidatív stresszt, az EMT-t, a TGF-et, a podocytaleválást, az endoteliális és a mezangiális diszfunkciót, a renális fibrózist és a glomerulosclerosist és ezek révén vesevédő hatást fejtenek ki.⁸ Felmerül a kérdés, hogy vajon van-e valami közös ezekben a vesehatásokban? Újabb összefoglaló tanulmányok rámutatnak arra, hogy a H_2S mindezeket a folyamatokat befolyásolja.^{9,10,11} Csökkenti a nátriumreabszorpciót, mérsékli a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer aktivitását, csökkenti az oxidatív stresszt, a gyulladást, a podocyt- és endotél-károsodást, a glomeruláris mezangiális mátrix túltermelést, a fibrózist,

az EMT-t, az albuminuriát és a vesefunkcióvesztést.^{9,10,11,12} A T2DM, a GLP-1-RA-k és a H₂S vesehatásait a 2. táblázat foglalja össze.

Sőt, egy újabb összefoglaló szerint a H₂S nemcsak a vesében, hanem a májban és a szívben is megakadályozza a fibrózis előrehaladását.¹³ Ebben mindhárom említett szerv esetében szerepe van a H₂S gyulladást, citokonhatást (TNF-alfa, TGF-β) és EMT-t befolyásoló hatásának.

Következtetések

A fentiek alapján cukorbetegségben és hipoxiában azért lehetnek kedvezőek a GLP-1-RA-k a szénhidrát-anyagcserére, az atherosclerosisra és a diabeteses vesebetegségre, mert a H₂S növelésén keresztül is kifejtik hatásukat, amely jelátviteli útvonalra nem hat a hipoxia és a cukorbetegségben aktiválódó oxidatív stressz.

2. táblázat. A T2DM, a GLP-1-RA és a H₂S hatása vesében^{9,10,11,12}

Elváltozások	T2DM hatása	GLP-1-RA és a H ₂ S hatása T2DM-ben
Tubuloglomeruláris feedback	↑	↓
Epiteliális-mezenhimális tranzíció	↑	↓
Endoteliális diszfunkció	↑	↓
Mezangiális diszfunkció	↑	↓
Podocytaelválás	↑	↓
Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációja	↑	↓
Oxidatív stressz	↑	↓
Gyulladás	↑	↓
Renális fibrózis	↑	↓
Glomerulosclerosis	↑	↓
Albuminuria	↑	↓
Vesefunkció-vesztés	↑	↓

↑: a hatás növekszik; ↓: a hatás csökken

Irodalom

- Sélley E, Kun Sz, Sziájtó IA, Laczy B, Kovács T, Fülöp F, et al.: Exenatide induces aortic vasodilation increasing hydrogen sulphide, carbon monoxide and nitric oxide production. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 69. DOI: 10.1186/1475-2840-13-69
- Sélley E, Molnár GA, Kun Sz, Sziájtó AI, Laczy B, Kovács T, et al.: Complex vasoactivity of liraglutide. Contribution of three gasotransmitters. *Artery Res* 2015; 11(C): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.artres.2015.04.001>
- Sélley E, Kun Sz, Sziájtó IA, Kertész M, Wittmann I, Molnár GA: Vasodilator effect of glucagon: receptorial crosstalk among glucagon, GLP-1, and receptor for glucagon and GLP-1. *Horm Metab Res* 2016; 48(7): 476-483. DOI: 10.1055/s-0042-101794
- Chai W, Fu Z, Aylor KW, Barrett EJ, Liu Z: Liraglutide prevents microvascular insulin resistance and preserves muscle capillary density in high-fat diet-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311(3): E640-648. DOI: 10.1152/ajpendo.00205.2016
- Smits MM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Diamant M, van Raalte DH, et al.: GLP-1 receptor agonis exenatide increases capillary perfusion independent of nitric oxide in healthy overweight men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(6): 1538-1543. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305447
- Scalzo RL, Knaub LA, Hull SE, Keller AC, Hunter K, Walker LA, et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor antagonism impairs basal exercise capacity and vascular adaptation to aerobic exercise training in rats. *Physiol Rep* 2018; 6(13): e13754. DOI: 10.14814/phy2.13754
- Gáll T, Pethő D, Nagy A, Balla Gy, Balla J: GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from clinical outcomes to mechanisms. Therapeutic potential of carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H₂S) in hemolytic and hemorrhagic vascular disorders – interaction between the heme oxygenase and H₂S-producing systems. *Int J Mol Sci* 2021; 22(1): 47. DOI: 10.3390/ijms22010047
- Kawanami D, Takashi Y: GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from clinical outcomes to mechanisms. *Front Pharmacol* 2020; 11: 967. DOI: 10.3389/fphar.2020.00967
- Ngowi E, Sarfraz M, Afzal A, Khan AH, Khattak S, Zhang X, et al.: Roles of hydrogen sulfide donors in common kidney diseases. *Front Pharmacol* 2020; 11: 564281. DOI: 10.3389/fphar.2020.564281
- Wang Y, Xing Q, Tu J, Tang W, Yuan X, Xie Y, et al.: Involvement of hydrogen sulfide in the progression of renal fibrosis. *Chin Med J* 2019; 132(23): 2872-2880. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000537
- Sun H, Wu Z, Cao L, Zhu M, Liu T, Guo L, et al.: Hydrogen sulfide: recent progression and perspectives for the treatment of diabetic nephropathy. *Molecules* 2019; 24(15): 2857. DOI: 10.3390/molecules24152857
- Lee HJ, Feliars D, Barnes JL, Oh S, Choudhury GG, Diaz V, et al.: Hydrogen sulfide ameliorates aging-associated changes in the kidney. *Geroscience* 2018; 40(2): 163-176. DOI: 10.1007/s11357-018-0018-y
- Song K, Li Q, Yin X, Lu Y, Liu C, Hu L: Hydrogen sulfide: a therapeutic candidate for fibrotic disease? *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 458720. DOI: 10.1155/2015/458720