

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest,¹ Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc²

Komplementer és additív hatások – a GLP-1-receptoragonisták és az SGLT-2-gátlók kardiorenális előnyeinek patobiokémiai háttere

Winkler Gábor dr.^(1,2)

Összefoglalás

A glukagonszerű peptid (GLP)-1 receptoragonisták (RA-k) és a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2 gátlók kardio- és renoprotektív hatásai révén kitüntetett helyet foglalnak el a 2-es típusú diabetes kezelésére vonatkozó új ajánlásokban. A közlemény e hatások patobiokémiai hátterét tekinti át és összeveti a kísérletes megfigyelések megállapításait a klinikai vizsgálatok tapasztalataival. Rámutat, hogy noha mindkét gyógyszercsoport keringés- és vesevédő hatású, ezek természete eltér egymástól. Megfelelő mérlegeléssel történő külön-külön, vagy akár együttes alkalmazásuk az anyagcsere hatékony rendezése mellett javíthatja a cukorbetegség hosszú távú prognózisát.

■ **Kulcsszavak:** GLP-1-receptoragonisták, SGLT-2-gátlók, patobiokémiai háttér, hatástani sajátosságok, klinikai vizsgálatok

Complementary and additive effects – pathobiochemical background of cardiorenal protection of the GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 type drugs

Summary: Glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists (RAs) and sodium glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors due to their cardio- and renoprotective effects have a prominent place in recent recommendations for the treatment of type 2 diabetes. The paper reviews the pathobiochemical background of these effects and compares the data of experimental observations with the experience of clinical trials. It points out that although both drug groups have distinct cardiovascular and renal protective effects, their nature is partly different. Introduced individually or in combination with appropriate consideration, beside an effective metabolic control they may also improve the long-term prognosis of type 2 diabetes.

■ **Keywords:** GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors, pathobiochemical background, efficacy features, clinical trials

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°5) 279–287. 2021. december

DOI: 10.24121/dh.2021.17

Rövidítések

AGE: glikációs végtermék (advanced glyceic endproduct); **AMP:** adenzin-monofoszfát; **AMPK:** AMP aktívált kináz; **ANP:** pitvari natriuretikus peptid (atrial natriuretic peptide); **ASCVD:** atherosclerotikus eredetű

Közlésre érkezett: 2021. május 27. • Közlésre elfogadva: 2021. november 4.

A szerző levelezési címe: **Prof. dr. Winkler Gábor**

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia

1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

keringési megbetegedés (atherosclerotic cardiovascular disease); **CKD**: krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **ICAM**: intercelluláris adhéziós molekula; **NADP**: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; **NHE**: nátrium-hidrogén exchanger; **NOX**: NADP-oxidáz; **RAAS**: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system); **VCAM**: vaszkuláris endoteliális adhéziós molekula

Az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) – hatályos kezelési irányelve a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) antidiabetikus terápiájában a metforminkezelés kiegészítésére adandó első vércukorcsökkentő meghatározó választási szempontjaként – súlyos anyagcsere-kisiklás hiányában – a kardiovaszkuláris és/vagy vesebetegség fennállásának vagy hiányának mérlegelését ajánlja.¹ Ehhez igazodik a Magyar Diabetes Társaság jelenlegi útmutatása is.²

Eszerint, ha szívelégtelenség és/vagy krónikus vesebetegség (CKD) áll fenn, nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2 gátló, ha atherosclerotikus szívbetegség vagy annak jelentős kockázata az előtérben álló társtényező, glukagonszerű peptid (GLP)-1 receptoragonista (RA) az ajánlott választás. Bármelyik ellenjavallata vagy intolerancia fennállása esetén a másik csoportú szer preferálása tanácsolható.

E két gyógyszercsoport terápiában betöltött kiemelt jelentőségét vércukorcsökkentő hatásukon túlmutató, az új klinikai és kísérletes megfigyelések szerint attól független kardio- és renoprotektív természete indokolja.^{3,4,5} Munkánk e kedvező hatások patobiokémiai hátterét járja körül.

Nem tárgyaljuk a két készítménycsoport potenciális mellékhatásait, ellenjavallatait, rendelkezésének feltételeit. E tekintetben nemzetközi és hazai testületi állásfoglalásokra utalunk.^{1,2} Célunk a kedvező kardio- és renoprotektív hatásmechanizmusainak és tényezőinek áttekintése, a kísérletes megfigyelések és a klinikai tapasztalatok összevetése.

A GLP-1-RA-k kardioprotektív hatásának főbb biokémiai mechanizmusai

Az experimentális megfigyelések részben GLP-1-infúzió, részben különböző szerkezetű és hatástartamú RA-k alkalmazásával születtek, ennek megfelelően részleteiben ellentmondóak. Az alábbiakban a leginkább megerősített adatokat foglaljuk össze.

A GLP-1-RA-k kardioprotektív természete részben a testsúly és a vérnyomás csökkentésére, részben előnyös anyagcsere-, illetve immunológiai változásokra vezethető vissza. Az alkalmazásukkal folytatott prospektív, randomizált klinikai vizsgálatokban átlagosan 3 kg súlycsökkenés és 2–4 Hgmm-es szisztolés vérnyomáscsökkenés volt kimutatható.⁶

Az anyagcsere-változások közül a hyperglykaemia mérséklődése/megszűnése, a dyslipidaemia javulása (az össz- és LDL-koleszterin-, valamint a trigliceridszint csökkenése), és ezek következményeként az oxidatív, illetve endoplasmás reticulum stressz mérséklődése emelendő ki.⁷ Az immunológiai hatásokból az akut fázis fehérjék (amiloid-A, szialinsav, interleukin-6, -1 β), gyulladáshoz vezető mediátorok (tumornekrózisfaktor [TNF]- α , toll-like receptorok, keringő mononuclearis sejtek, monocyták kemoattraktáns fehérje [MCP-1]) és adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1) termelődésének mérséklődése a meghatározó.^{6,8}

A GLP-1-RA-k oxidatív stresszt csökkentő mechanizmusában kulcsszerepet játszik a erythroid eredetű 2-es típusú nukleáris faktor 2-szerű faktor 2 (Nrf-2) aktiválása. Ez a leucin zipper transzkripciósi faktorok közé tartozó tényező egy sor antioxidáns válaszelem expresszióját serkenti, ami antioxidáns enzimek (szuperoxid-dizmutáz, kataláz, glutation-peroxidáz, tioredoxin, szulfiredoxin stb.) termelődésének fokozódását eredményezi. A cytoskeleton regenerációja mellett felgyorsul a mitochondriumok biogenezise, valamint a p62 autophagiás adaptor fehérje expressziójának fokozásával a károsodott mitochondriumok eltávolítását segítő, öntisztító (self-repair) mechanizmus is.⁹

E folyamatok eredményeként mérséklődik az endotheldysfunctio – javul a microcirculatio –, lassul az atherogenesis és javul a plakkstabilitás, csökken a cardiomyocyták hypertrophiája és a miokardiális fibrosis.^{6,7,9,10} Pontosán nem tisztázott módon, talán a megakaryocyták feltételezett GLP-1-receptora, valószínűbben endothelfüggő jelátvivő molekulák aktiválódása révén csökken a thrombocyták adhezivitása.¹¹

Kismértékben javul a szív kontraktilitása és a kamrarelaxáció (fokozódik a diasztolés telődés, paradox módon kifejezettebben ischaemiás körülmények között^{12,13}). A szimpatikus idegrendszeri aktivitás fokozódása, valamint a sinoauricularis csomó közvetlen stimulálása együttes eredményeként – elsősorban a hosszú hatású származékok alkalmazásakor – 3-4 ütem/percnyi szívfrekvencia-szaporulat figyelhető meg. Javul a myocardium perfúziója, csökken az atherosclerosis indukálta myocardium-remodeláció és mérséklődik a szív ischaemiás kockázata.^{6,14} A kardioprotektív hatások főbb összetevőit az 1. táblázat mutatja be.^{10,11,12,13,14,15}

A GLP-1-RA-k szimpatikus idegrendszert aktiváló hatása részben közvetlen, részben közvetett. Előbbi a kísérletesen jobban tisztázott, kiváltásában az area postrema, nucleus tractus solitarius és az intermediolateralis mag GLP-1-receptorai játszanak szerepet. A közvetett hatások a környéki idegrendszer közvetítésével érvényesülnek. Emellett a GLP-1 közvetlenül is befolyásolhatja a sinoatrialis csomó, a pitvari és kamrai sejtek működését is.¹⁵

A GLP-1-receptoragonisták renoprotektív hatásának főbb összetevői

Gyulladásos folyamatok és az oxidatív stressz jelentős szerepet játszik a CKD patogenezisében is.¹⁶ A tartós hyperglykaemia glikációs végtermékek (AGE) fokozott képződéséhez vezet, ami serkenti növekedési faktorok, proinflammatorikus peptidek – közöttük profibrotikus citokinek – termelődését és macrophagaktivációt eredményez. E fehérjék közvetlen károsító hatásuk mellett aktiválják a vese rezidens T-sejt-állományát is. A felsoroltak eredményeként fibrotikus depozíció jelenik meg a glomerulusokban, megvastagszik a bazális membrán, a glomerulusok hypertrophiája alakul ki. A mezangiális sejtek fokozott mértékben termelnek mátrixfehérjét, ami a parenchyma fibrotikus átalakulását eredményezi.⁶

A GLP-1-RA-k hyperglykaemiát és dyslipidaemiát mérséklő hatása a vesében is gyulladáscsökkentő és az oxidatív stresszt mérséklő természetű. Kísérletes megfigyelések szerint ez utóbbiban fontos szerepet játszik a ciklikus AMP mennyiségét

1. táblázat. A GLP-1-RA-k főbb kardiovaszkuláris hatásai^{10,11,12,13,14,15}

Támadáspont	A hatás természete	Patofiziológiai változás	Klinikai következmény
Hemodinamikai ^{*1}	miokardiális GLP-1-receptorok direkt serkentése	kamrakontrakció javul (pozitív inotrop hatás)	
Szöveti	mikrovaszkuláris perfúzió ↑		mikrocirkuláció ↑
	ANP-termelődés ↑ RAAS-aktivitás ↓ szimpatikus aktivitások ↑		vérnyomás ^{*2} ↓
	artériás stiffness ↓	vazodilatáció	
	thrombocyta-adhezivitás ↓	atherogenesis ↓ plakkstabilitás ↑ endotheldysfunctio ↓	
	testsúly ↓ ^{*3}	oxidatív és nitrozatív stressz ↓	
	gyulladásos mediátorok expressziója ↓		ischaemiás kockázat ^{*4} ↓
	hyperglykaemia ↓ dyslipidaemia ^{*5} ↓		miokardiális fibrosis ↓

^{*1} a hemodinamikai hatások közé tartozik a nátriumürítés fokozódása eredményezte csökkenő volumenterhelés is (I. a renális hatások között)

^{*2} a nátriumürítés fokozódása, a RAAS-aktivitás erősödése és a vazodilatáció nettó eredménye a vérnyomás csökkenése

^{*3} hatása közvetett

^{*4} háttérben összetett hatások állnak

^{*5} az Apo B-48 termelődése fokozódik, a triglicerid és a koleszterin-gazdag maradványok szérumszintje csökken

növelő és a proteinkináz A-t serkentő hatásuk, ami gátolja a vesében jelen lévő NADP-oxidáz (NOX)-2 és -4 működését. Ez utóbbiak az oxidatív stressz és a macrophagaktiváció kulcsenzimek,¹⁷ aktivitásuk mérséklése/gátlása csökkenti proinflammatorikus tényezők termelődését és jelátvivő mechanizmusok strukturális átépülésekhez vezető hatását.¹⁶

A NOX enzimes család elektrontranszportot szolgáló membránfehérjékből áll. Ubiquiter előfordulású változataik (pl. a phagocytákban kimutatható NOX-2) mellett néhány altípusuk szövetspecifikus, így a NOX-4 a veseparenchymára jellemző. Számos tényező – hypoxia, a RAAS-aktivitás fokozódása, citokin- (pl. TNF- α , endotelin-1 stb.) termelődés – kiváltja aktiválódásukat, ami a reaktív oxigénspeciecek fokozott termelődésén keresztül elmélyíti azok hatását.^{17,18}

A GLP-1-RA-k hemodinamikai hatásai a vesében nem minden tekintetben tisztázottak. Több megfigyelés szerint hyperglykaemia fennállásakor elősegítik az afferens arteriolák tágulatát. Kísérletesen igazoltan gátolják a tubuláris nátrium-visszaszívást serkentő antiporter, a nátrium-hidrogén exchanger (NHE)-3 aktivitását, e hatásuk azonban elmarad az SGLT-2-gátlók esetében megfigyelttől, sőt tartós alkalmazás esetén a natriuretikus hatás megszűnik, mert a vese adaptálódik az NHE-3-aktivitás csökkenéséhez.¹⁹ A GLP-1-RA-k renoprotektív hatásának főbb összetevőit a 2. táblázatban foglaljuk össze.^{5,6,7,8,9,16,19}

Az SGLT-2-gátlók kardioprotektív természetének mechanizmusai és tényezői

Az SGLT-2-gátlók előnyös hatásai is több támadáspontúak. Az anyagcserehatások közül kiemelendő a zsír- és glükózoxidáció fokozása, a glukagonrelease kismértékű serkentése, a hyperglykaemia mérséklésével az inzulinrezisztencia csökkentése és ezáltal, közvetve, a szövetek glükózfelvételének javítása. Alkalmazásukat a plazma β -hidroxibutirát-tartalmának emelkedése kíséri, ami lehetővé teszi ketonok fokozott hasznosítását a zsír- és glükózoxidáció kiváltására. Ez az energiaigényes folyamatok kedvezőbb oxigénfelhasználását (kisebb oxigénigényét) eredményezi.²⁰

A vércukorszint emelkedésével nő a cardiomyocyták glükózfelvétele, ami az oxidatív stressz felerősödéséhez vezet. Az SGLT-2-gátlók gátolják a szívizomsejtek glükózabszorpcióját, ami citokinek, proinflammatorikus mediátorok képződésének csökkentésével együtt hozzájárul a szívizomsejtek oxidatív terhelésének mérsékléséhez.²⁰

A GLP-1-RA-kénál jóval szélesebb az SGLT-2-gátlók hemodinamikai hatásspektruma. E tekintetben a cardiovascularat érintő és a renális vonatkozású hatások csak didaktikailag választhatók szét, valójában együttesen érvényesülnek. Ha mégis különválasztjuk az elsődlegesen keringési támadáspontúakat, első helyen egy másik antiporter, az NHE-1 aktivitásának gátlását

2. táblázat. A GLP-1-receptoragonisták nefroprotektív hatásának főbb összetevői^{5,6,7,8,9,14,17}

Támadáspont	A hatás természete	Patofiziológiai változás	Klinikai következmény
Hemodinamikai	afferens arteriola dilatációja*	ellentmondásos*	diuresis \uparrow **
	NHE-3-expresszió \downarrow	nátriumürités** \uparrow vérnyomás \downarrow	
Szöveti	hyperglykaemia \downarrow dyslipidaemia \downarrow oxidatív stressz \downarrow	AGE-képződés \downarrow apoptosis \downarrow NOX-2, -4 aktivációja \downarrow	glucosuria \downarrow proteinuria \downarrow renális hypoxia \downarrow
	gyulladásos mediátorok \downarrow macrophaginfiltráció \downarrow	glomeruláris hypertrophia \downarrow glomeruláris fibrosis \downarrow mezangiális mátrix expansio \downarrow	

* hyperglykaemia esetén kismértékű vazodilatáció figyelhető meg

** tartós alkalmazás során megszűnik

3. táblázat. Az SGLT-2-gátlók kardioprotektív hatásának főbb összetevői^{5,18,19}

Támadáspont	A hatás természete	Patofiziológiai változás	Klinikai következmény
Hemodinamikai	nátriumürítés* ↑ NHE-1-aktivitás ↓ NHE-3-aktivitás ↓ cardiomyocyták és simaizomsejtek nátrium↔kalcium transzportja ↓	volumenterhelés* ↓ érfali simaizomzat-tónus ↓	vérnyomás ↓ artériás stiffness ↓
	zsíroxidáció ↑ hyperglykaemia ↓	oxidatív stressz ↓ cardiomyocyták glükózfelvétele** ↓	
Szöveti	glukagonrelease ↑		chronotrop hatás ↑ inotrop hatás ↑
	β-hidroxiubutirát képződése ↑	ketontest-hasznosítás ↑ energetikailag kedvezőbb folyamatok: oxigénigény ↓	
	citokintermelődés ↓	gyulladásos folyamatok ↓	
	testsúly ↓		

* renális hatás, de a volumenterhelés csökkenése keringést kímélő hatású

** az egész test vonatkozásában az inzulinhatás javul, a szöveti glükózfelvétel fokozódik, a szív hyperglykaemia okozta glükózbeáramlása azonban csökken

kell említenünk.^{21,22} Ez az antiporter szabályozza a szívizomsejtek pH-ját és véd az ischaemia/reperfúzió okozta károsodással szemben. Hyperglykaemia, fokozott RAAS-tónus serkenti aktivitását. Gátlása csökkenti a szívizom-remodeláció kockázatát. A gliflozinok mérséklék a cardiomyocyták és az erek simaizomsejtjeinek nátrium/kalcium cserélődését is, ami javítja az artériás stiffnessst. Ez a vérnyomás és a testsúly csökkenésével együtt mérsékli a szív terhelését.^{18,19,21} A kardiiovaszkuláris hatásos főbb összetevőit a 3. táblázat tartalmazza.^{5,20,21,22}

Az SGLT-2-gátlók nefroprotektív hatásának főbb összetevői

Az SGLT-2-gátlók renális hatásai közül elsőként a proximális csatorna S1 szegmentumában elhelyezkedő transzporter aktivitásának gátlása és az ennek következtében kialakuló ozmotikus diuresis került felismerésre (innen ered a csoportnak a transzporterről történő későbbi elnevezése is). A vizeletürítés fokozódását a transzporterek teljes gátlása esetén 19 mmol/l nátrium vizelettel történő vesztese kíséri.^{5,23,24}

T2DM-ben fokozódik az SGLT-2-gén expressziója. A tubulusokba jutó nátriumtartalom csökkenése a tubuloglomeruláris feed-back (TGFB) révén a glomerulusok afferens arterioláinak tágulását, a transzglomeruláris nyomás emelkedését

eredményezi. Károsodnak a lábnyúlánysejtek (podocyták), ami a fenesztrált endothel preformált pórusainak tágulásához vezet. A fokozódó glükózvesztés mérséklésére, a szervezet homeostasisának fenntartása érdekében mintegy 20%-kal, maximum 600 g/napra nő a tubulusok glükózreabszorpciós kapacitása.

SGLT-2-gátló alkalmazásakor megnő a macula densa magasságába jutó vizelet nátriumtartalma. Ez a TGFB közvetítésével megszünteti az afferens arteriolák tágulását. Normalizálódik a transzglomeruláris nyomás.

A nátriumürítés fokozódása azonban nemcsak az SGLT-2-gátlók fent leírt hatásának eredménye, abban igen jelentős a már említett antiporter, az NHE-3 gátlása is. Sőt, ez utóbbi szerepe a nefroprotektív hatás tekintetében tán még nagyobb is. Erre utal, hogy <60 ml/min/1,73 m² eGFR-érték mellett a glucosuriás hatás mérséklődik, míg a készítmények vesevédő természete 20–60 közötti eGFR-érték esetén is megfigyelhető. Az NHE-3-gátlás jelentőségére utal az is, hogy SGLT-2-gén-kiütött állapotokban a hyperglykaemiás körülmények között megfigyelt glomeruláris hiperfiltráció elmarad, de az nem jár a tubulusok és a vese növekedésének elmaradásával.²⁵

A veseszövetben is érvényesül a gliflozinok kemokinek és gyulladásos mediátorok expresszióját csökkentő természete, valamint az oxidatív és endoplasmás reticulum stresszt, gyulladásos folyamatokat mérséklő hatása.

4. táblázat. SGLT-2-gátlók renoprotektív hatásainak főbb mechanizmusai és tényezői^{5,23,24,25,26}

Támadáspont	A hatás természete	Patofiziológiai változás	Klinikai következmény
Hemodinamikai	GFR hiperfiltráció ↓	aff. arteriola dilatáció ↓ eff. arteriola dilatáció* glomerulotubuláris feed-back ↑	GFR rendeződése
Szöveti	SGLT-2 aktivitás ↓ NHE-3 aktivitás ↓	glükózürítés** ↑ nátriumürítés ↑	vérnyomás ↓
	citokinexpresszió ↓ gyulladásos mechanizmus ↓ macrophaginfiltráció ↓	oxidatív stressz ↓ endoplasmás reticulum stressz ↓	albuminuria ↓
		podocytakárosodás ↓ tubulusfibrosis ↓	mezangiális mátrix expansio ↓
	AMPK-szirtuin-1 jelátvivő út aktivitás ↑	vesesejtek ön-helyreállító mechanizmusa ↑	parenchymakárosodás ↓
	GLUT-9-expresszió ↓	húgysavürítés ↑	

* a hatás kérdéses, a megfigyelések egy részében nem szerepel

** ozmotikus diuresis révén csökkenti a plazmavolument és ezáltal a keringés terhelését. Kismértékben emelkedhet a hematokritérték

Az SGLT-2-gátlók helyreállítják a diabetesben károsodott AMPK-szirtuin-1 jelátvivő utat, ami kettős hatású. Egyrészt, további jelátvivő mechanizmusokon keresztül hozzájárul az oxidatív stressz mérsékléséhez, másrészt serkenti az ún. autophagiát, azt a lizoszomális enzimek közreműködésével történő ön-helyreállító mechanizmust („self-repair”), amely segíti a károsodott sejtek, sejtelemelek eltávolítását.²⁵ A kedvező hatások további összetevője a GLUT-9-transzporter gátlása, ami eredményeként fokozódik a húgysavürítés. A csoport képviselőinek főbb renális hatásait a 4. táblázat foglalja össze.^{5,23,24,25,26}

A GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátlók kardiorenális előnyei klinikai vizsgálatokban

Az áttekintett adatokból megállapítható, hogy az oxidatív stresszt és a gyulladásos mechanizmusokat csökkentő hatás – eltérő módon és mértékben – mindkét gyógyszercsoport sajátossága. Továbbá, mindkettő befolyásolja a szívizom kontraktilitását, a volumenterhelés csökkentése azonban csak az SGLT-2-gátlók esetében kifejezett. Ez utóbbi csoport az energiaigényes folyamatok alacsonyabb oxigénfelhasználásával is támogatja a szívizom munkáját.

A kísérletes megfigyelésekkel alátámasztott előnyös kardiorenális hatásokat prospektív, randomizált, majd „real life” típusú klinikai vizsgálatok is megerősítették, de markánsan kirajzolódott védőhatásuk eltérő természete is.

Míg ugyanis a prospektív, randomizált vizsgálatok keringési végpontjai tekintetében mindkét gyógyszercsoport előnyösnek bizonyult az összetett kimeneteli mutató (3 pontos MACE: nem fatális infarktus, nem fatális stroke, keringési eredetű halálozás) relatív kockázatának csökkentésében, a szívelégtelenség és az emiatt szükségessé váló kórházi beutalások hasonló mérséklése csak az SGLT-2-gátlók esetében igazolódott (5. táblázat).³ Ez utóbbi csoportot külön elemezték atherosclerotikus betegség fennállása, illetve hiánya tekintetében is. Azt találták, hogy a kedvező hatás mindkét alcsoportban egyformán érvényesült (6. táblázat).³

Az SGLT-2-gátlók hatékonyabb relatív kockázat-csökkentő természetét igazolta egy cukorbetegség körében végzett északkelet-olaszországi retrospektív obszervációs vizsgálat is. Ebben olyan T2DM-es személyeket vontak be, akik részére 2014–2018 között a két gyógyszercsoport valamelyik képviselőjét új gyógyszerként rendelték. Kontrollként korábban és nemben illesztett, nem cukorbeteg személyek szerepeltek 1:1 arányban. Kimeneteli végpontként a szívinfarktus, a stroke és az összhálózás kompozit adata (3 pontos MACE) szerepelt. Az elemzésbe vont 330 193 cukorbetegből 8596 esetben került sor a két gyógyszercsoport valamelyikének újonnan történő rendelésére. Az SGLT-2-gátlók vs. GLP-1-RA-k összevetésében az összetett végpont kockázati aránya 0,68 (0,61–0,99, p=0,043) volt az SGLT-2-gátlók javára. Ez utóbbi csoportban (vs. GLP-1-RA-k) 28%-kal csökkent a szívinfarktus relatív kockázata (p=0,035), 51%-kal a szívelégtelenségé

5. táblázat. GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátlók kardioprotektív hatása. Nyolc – 5 GLP-1-RA-val, 3 SGLT-2-gátlóval végzett – vizsgálat metaanalízise³

Vizsgált paraméter	GLP-1-receptoragonisták			SGLT-2-gátlók		
	HR	95%-os CI	p	HR	95%-os CI	p
MACE,* összes beteg	0,88	0,84–0,94	<0,001	0,89	0,83–0,96	=0,001
MACE,* ASCVD+	0,86	0,80–0,93	=0,002	0,86	0,80–0,93	=0,002
MACE,* ASCVD–	1,03	0,87–1,23	=0,81**	1,00	0,87–1,16	
szívelgtelenség	0,93	0,83–1,04	=0,2	0,69	0,61–0,79	<0,001

ASCVD+: atherosclerotikus kardiiovaszkuláris betegség fennállása; ASCVD–: atherosclerotikus kardiiovaszkuláris betegség hiánya (többszörös keringési kockázati tényező jelenléte)

* 3 pontos MACE: nem fatális infarktus, nem fatális stroke és keringési eredetű halálózás kompozit végpontja

** csoportok közti összevetés 0,028

6. táblázat. Az 5. táblázatban szereplő három, SGLT-2-gátlóval végzett vizsgálat relatív kockázat-csökkentő hatása szívelgtelenség kialakulására, illetve az amiatt szükségessé váló kórházi beutalás gyakoriságára – metaanalízis³

	ASCVD+ esetek		ASCVD– esetek (kockázati tényezők többszörös fennállása)	
	HR	95%-os CI	HR	95%-os CI
EMPA-REG Outcome	0,65	0,50–0,85		
CANVAS program	0,68	0,51–0,90	0,64	0,35–1,15
DECLARE-TIMI 58	0,78	0,69–0,97	0,64	0,46–0,88

ASCVD+ alcsoport: igazolt atherosclerotikus kardiiovaszkuláris betegség fennállása; ASCVD– alcsoport: atherosclerotikus eredetű keringési betegség hiánya, de keringési kockázati tényezők többszörös fennállása.

A relatív kockázat csökkenésének mértéke az alcsoportok összevetésében közel azonos mértékű. Az EMPA-REG vizsgálatban nem szerepeltek ASCVD– esetek.

(p=0,048), 18%-kal a keringési okból szükségessé váló kórházi beutalásoké (p=0,037).²⁷

Eltérés mutatkozik a két gyógyszer-csoport re-noprotektív természetében is. Az összevetést nehezíti azonban, hogy a GLP-1-RA-kkal folytatott prospektív vizsgálatokba a veseműködés tekintetében igen heterogén csoportok kerültek bevonásra, s vizsgálatonként részben eltért a kimeneteli mutatók meghatározása is. Egy új keletű metaanalízis azt találta, hogy GLP-1-receptoragonisták alkalmazásával átlagosan 3,2 évi követéssel egy szélesen meghatározott összetett végpont (macroalbuminuria megjelenése, a szérum kreatininszintjének megkétszereződése, az eGFR $\geq 40\%$ -os csökkenése, veseperitális kezelés indításának szükségessége, veseeredetű halálózás) tekintetében 17%-os relatív kockázat-csökkenés volt igazolható a kontrollcsoportokéhoz képest (HR 0,83 [95%-os CI 0,78–0,89], p<0,0001). Ugyanezen metaanalízis „a vesefunkció romlása” tekintetében – amely végpont vagy a szérum kreatininszintje megkétszereződésének, vagy

az eGFR $\geq 40\%$ -os csökkenésének előfordulását foglalta magába – a relatív kockázat 13%-os csökkenését igazolta (HR 0,87 [0,73–1,03], p=0,098).²⁸ A GFR csökkenése tekintetében más elemzések csak marginális hatást tudtak megerősíteni.^{28,29}

Egy skandináv országokban (Dániában, Norvégiában és Svédországban) folytatott retrospektív kohorszvizsgálatban GLP-1-RA-k DPP-4-gátlókkal szembeni előnyét értékelték vesevégepontok tekintetében. Feldolgozásukba olyan T2DM-es személyeket vontak be, akik részére 2010–2016 között a két gyógyszer-csoport valamelyik képviselőjének új gyógyszerként történő rendelésére került sor. Az értékelést 1:1 arányú „propensity score matching” segítségével végezték. A GLP-1-RA-k között rövid és hosszú hatású származékok egyaránt szerepeltek. Azt találták, hogy a GLP-1-RA-k a DPP-4-gátlókkal szemben 6,3 esemény/1000 betegév gyakorisággal csökkentették a „súlyos veseesemény” előfordulását (HR 0,76 [0,68–0,85], p<0,01). A GLP-1-RA csoportban 27%-kal csökkent a veseperitális kezelés, 28%-kal a veseeredetű ok miatt történő kórházi beutalás relatív kockázata, a veseeredetű halálózás tekintetében azonban nem volt előny kimutatható.³⁰

Az SGLT-2-gátlók vesevégpontokra gyakorolt hatását feldolgozó metaanalízis az eGFR $\geq 50\%$ -os csökkenését magába foglaló, „romló veseműködés” tekintetében a relatív kockázat 27%-os csökkenését igazolta a randomizált-kontrollált vizsgálatokban szereplő kontrollcsoportokhoz képest (HR 0,73 [0,58–0,93], $p=0,012$). Szignifikáns mértékben csökkent a mirco- ($p=0,032$), macroalbuminuria ($p<0,001$) és a végstádiumú vesebetegség kockázata is ($p=0,001$).³¹

Konklúzió

A kísérletes megfigyelések és a jelenleg ismert klinikai adatok meggyőzően támasztják alá a GLP-1-RA-k és az SGLT-2-gátlók kardiiovaszkuláris és renális kockázatot csökkentő természetét. Az sem

kétséges, hogy ez utóbbi gyógyszer csoport hatékonyabb a szívelégtelenség és a vesekárosodások mérséklésében, így az ADA-EASD¹ és az MDT kezelési ajánlásában² szereplők minden tekintetben megalapozottak. Éppen ezért meglepő, hogy külön-külön vagy – szakmailag megalapozott esetekben – együttes alkalmazásuk még mindig elmarad a kívánttól.³² A cukorbetegség gondozásában közreműködő szakemberek közös felelőssége, hogy a legszélesebb körben megismertesse e csoportok hatástani sajátosságait, előnyeit és alkalmazásuk biztonságosságát, hogy betölthessék az ajánlásokban kijelölt szerepüket és helyüket. Az SGLT-2-gátlók nem cukorbeteg körében is igazolt, a cukorbetegséget kísérő szövődemények lassításán túlmutató kardiiovaszkuláris (DAPA-HF)⁵ és renális előnyei (DPA-CKD)³³ további távlatokat nyújthatnak alkalmazásukban.

Irodalom

- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al.: 2019 update to Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes 2018. A consensus report of the American Diabetes Association and of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2020; 63(2): 221-228. DOI: 10.1007/s00125-019-05039-w; *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493. DOI: 10.2337/dci19-0066 [párhuzamos közlés]
- Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégiuma: Egészségügyi Szakmai Irányelv – A diabetes mellitus kórszűréséről, a cukorbetegség antihyperglycaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerzők: Jermendy Gy, Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I, szerk.: Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. DOI: 10.24121/dh.2020.14
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al.: Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Circulation* 2019; 139: 2022-2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
- Lee MMY, Petrie MC, McMurray JVV, Sattar N: How do SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) and GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists reduce cardiovascular outcomes? Completed and ongoing mechanistic trials. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 506-522. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311904
- Winkler G: A DAPA-CKD vizsgálat – korszakváltás a krónikus vesebetegség kezelésében? *Diabetologia Hungarica* [in press]
- Cox EJ, Alicic RZ, Neumiller JJ, Tuttle KR: Clinical evidence and proposed mechanisms for cardiovascular and kidney benefits from glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *US Endocrinology* 2020; 16(2): 80-87. DOI: 10.17925/USE.2020.16.2.80
- Bretón-Romero R, Weisbrod RM, Feng B, Holbrook M, Ko D, Stathos MM, et al.: Liraglutide treatment reduced endothelial endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in patients with diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009379. DOI: 10.1161/JAHA.118.009379
- Zhao Q, Xua H, Zhang C, Liua L, Wang L: GLP-1-receptor agonist lixisenatide protects against high free fatty acids-induced oxidative stress and inflammatory response. *Artificial Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47(1): 2325-2332. DOI: 10.1080/21691401.2019.1620248
- Oh YS, Jun H-S: Effects of glucagon-like peptide-1 on oxidative stress and Nrf2 signaling. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 26. DOI: 10.3390/ijms19010026
- Kang YM, Jung CH: Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Endocrinol Metab* 2016; 31: 258-274. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.2.258
- Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al.: Glucagon-like receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes* 2016; 65(6): 1714-1723. DOI: 10.2337/db15-1141
- Goodwill AG, Mather KJ, Conteh AM, Sassooun D, Noblet JN, Tune JD: Cardiovascular and hemodynamic effects of glucagon-like peptide-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15(3): 209-217. DOI: 10.1007/s11154-014-9290-z
- Kolesnik E, Krainer T, Wallner M, Djalalin N, Verheyen N, Ablasser K, et al.: Myocardial GLP-1-receptor activation in the presence of glucose: strong partners. *Intern J Peptid Res Ther* 2019; 25: 605-612. DOI: 10.1007/s10989-018-9706-9
- Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM: Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 916-930. DOI: 10.1093/cvr/cvz323
- Kato S, Sato T, Fujita H, Kawatani M, Yamada Y: Effects of GLP-1-receptor agonist on changes in the gut bacterium and the underlying mechanisms. *Nature Res Scientific Reports* 2021; 11: 9167. DOI: 10.1038/s41598-021-88612-x
- Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR: Inflammatory mechanisms as new biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(2): 181-191. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.12.002
- Hoshino Y, Sonoda H, Nishimura R, Mori K, Ishibashi K, Ikeda M: Involvement of the NADPH oxidase 2 pathway in renal oxidative stress in Aqp11^{-/-} mice. *Biochem Biophys Res* 2019; 17(3): 169-176. DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.01.003
- Tarafdar A, Pula G: The role of NADPH oxidases and oxidative stress in neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci* 2018; 19(12): 3824. DOI: 10.3390/ijms19123824

19. Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH: Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol* 2020; 33: 965-975. DOI: 10.1007/s40620-020-00738-9
20. Yang F, Meng R, Zhu D-L: Cardiovascular effects and mechanisms of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Chronic Diseases Transl Med* 2020; 6: 239-245. DOI: 10.1016/j.cdtm.2020.07.002
21. Packer M: Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 2017; 136: 1548-1558. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418
22. Arjun S, Bell RM: SGLT2 inhibitors: reviving the sodium-hydrogen exchanger cardioprotection hypothesis? *Cardiovasc Res* 2019; 115: 1454-1456. DOI: 10.1093/cvr/cvz105
23. Nagahisa T, Saisho Y: Cardiorenal protection: potential of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1733-1752. DOI: 10.1007/s13300-019-00680-5
24. Nespoux J, Vallon V: Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29(2): 190-198. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000584.
25. Packer M: Interplay of adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin-1 activation and sodium influx inhibition mediates the renal benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: a novel conceptual network. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 734-742. DOI: 10.1111/dom.13961
26. Ninčević V, Kolaric TO, Roguljic H, Kizivat T, Smolic M, Curicic IB: Renal benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: evidence supporting a paradigm shift in the medical management of type 2 diabetes. *Intern J Mol Sci* 2019; 20: 5831. DOI: 10.3390/ijms20235831
27. Longato E, Di Camillo, Sparacino G, Gubian L, Avogaro A, Fadini GP: Cardiovascular outcomes of type 2 diabetic patients treated with SGLT-2 inhibitors vs. GLP-1 receptor agonists in real-life. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e001451. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001451
28. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al.: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 776-785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9 (correction: 8 /3/: e2.)
29. Yin WL, Bain SC, Min T: The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(6): 835-844. DOI: 10.1007/s13300-020-00798-x
30. Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, et al.: Use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43(6): 1326-1335. DOI: 10.2337/dc19-2088
31. Bae JH, Park E-G, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH: Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nature Res Scientific Rep* 2019; 9: 13 009. DOI: 10.1038/s41598-019-49525-y
32. Schernthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, Bazarova AV, Ebrahimi F, Fasching P, et al.: Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1-RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 185. DOI: 10.1186/s12933-020-01154-w.
33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303