

Új terápiás stratégiák a diabéteszes vesebetegség kezelésében

Balogh Zoltán dr.

¹ Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

Kulcsszavak

- diabéteszes vesebetegség
- kardiorenális-metabolikus terápia

Key words

- cardiorenal-metabolic therapy
- diabetic kidney disease

Összefoglalás

A diabéteszes vesebetegség az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség 20–40%-ában alakul ki, egyúttal a dialízisigényű végstádiumú vesebetegség vezető oka. A krónikus vesebetegség jelentősen növeli a szív-érrendszeri morbiditást és mortalitást, valamint az egészségügyi ellátás költségeit. Az utóbbi években az SGLT-2-gátlók, GLP-1-receptoragonisták, valamint az új, nemszteroid mineralokortikoidreceptor-antagonisták ígéretes előrelépést jelentenek a diabéteszes vesebetegség kezelésében, egyúttal a korábbi glükocentrikus terápiás szemlélet helyett előtérbe került az igazolt kardiorenális előnnyel bíró gyógyszerek alkalmazása. A szerző ezen újabb adatokat tekinti át.

New therapeutic strategies in the management of diabetic kidney disease

Diabetic kidney disease occurs in 20–40% of patients with type 1 and 2 diabetes, and is also the leading cause of end-stage kidney disease requiring hemodialysis. Chronic kidney disease significantly increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality, as well as the health care costs. In recent years, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and new, non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists represent promising progress in the management of diabetic kidney disease, at the same time, instead of the previous gluco-centric therapeutic approach, nowadays we should prefer the use of drugs with proven cardiorenal benefits. The author reviews this new data.

A szerző levelezési címe: Dr. Balogh Zoltán

Debreceni Egyetem Klinikai Központ,
Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
E-mail: baloghz@belklinika.com

Közlésre érkezett: 2022. november 7.
Közlésre elfogadva: 2022. november 21.

Ez a mű a Creative Commons
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek
megfelelően felhasználható.



A diabétesz szövődményei és társbetegségei igen nagy kihívást jelentenek az egészségügyi ellátórendszer számára, ezek közül a szívelégtelenség (HF), az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (CVD), a krónikus vesebetegség (CKD), a neuropathia és a retinopathia emelendő ki. A HF és a CKD gyakran a 2-es típusú diabétesz (T2DM) első kardiorenális megjelenési formája, ami a CVD és a mortalitás rizikójának további fokozódásáért felelős.^{1,2} Mindez olyan gyógyszerek kifejlesztését igényli, amelyek a jobb glikémiás kontroll mellett képesek csökkenteni a kardiorenális események számát. A T2DM-es betegek körében korábban elvégzett négy nagy, ún. mérföldkő-tanulmány (UKPDS, ACCORD, ADVANCE és VADT) alapján elvégzett ún. CONTROL (Collaborators on Trials of Glucose Lowering) metaanalízis közel 27000 beteg adatait elemezve azt igazolta, hogy az intenzívebb glükózkontroll segítségével a MACE relatív rizikója mindössze 9%-kal csökkent a HbA_{1c} átlagosan 0,9%-os javulása mellett.³ Azon betegeknek, akiknek már a vizsgálat kezdete előtt is CV betegségük volt, érdemi CV haszon nem volt igazolható a közel normoglikémia esetén sem (HR: 1,00; 95%-os CI: 0,91–1,10),⁴ míg az 5 éves követés során a renális végpontot jelentő események relatív rizikója 20%-kal csökkent (HR: 0,80; 95%-os CI: 0,72–0,88).⁵ Az optimális glükózkontroll elérése után a CV (MACE vagy HF) és diabéteszes vesebetegség (DKD) progressziójának relatív kockázatát reziduális kardiorenális rizikónak nevezik.⁶ A MACE tekintetében közel 91%, a DKD progresszióját illetően közel 80%, míg a HF-et tekintve közel 100% a reziduális kardiorenális rizikó, a korábban alkalmazott antihyperglükémiás szerekkel (metformin, inzulin, szulfonilurea, glinid, tiazolidindionok, akarbóz) elért közel-normoglikémia ellenére. A reziduális kardiorenális rizikó csökkentésében 2015 óta jelentős előrelépés történt az új, innovatív gyógyszerek (SGLT-2-gátlók, GLP-1-RA-k, újabb mineralokortikoidreceptor-antagonisták [MRA]) elterjedésének következtében.

Egyes adatok szerint a CKD hátterében 20–40%-ban diabetes mellitus áll.⁷ A DKD T1DM esetén legalább 10 éves diabétesztartam után várható, míg T2DM esetén már a diabétesz felismerésekor jelen lehet. A DKD az Amerikai Egyesült Államokban a végstádiumú vesebetegség leggyakoribb oka,⁸ egyúttal diabéteszben a CKD jelenléte markánsan növeli a szív-érrendszeri rizikót és az egészségügyi ellátás költségeit.⁹ Az utóbbi években jelentősen bővültek

ismereteink a szív-érrendszer és a vesék közötti kölcsönhatásokról, kétoldalú kapcsolataikról. A patomechanizmus összetett, részét képezi a szimpatikus idegrendszer, a RAAS, valamint a nátriuretikus peptidrendszer aktivációja, az oxidatív stressz, a gyulladásos folyamatok előtérbe kerülése, a metabolikus kölcsönhatások.¹⁰ A kardiorenális-metabolikus kölcsönhatások hálózatát kedvezően befolyásoló gyógyszerek állnak a rendelkezésünkre.

I SGLT-2-GÁTLÓK

A 2-es típusú cukorbetegség körében SGLT-2-gátlókkal végzett első három nagy, primeren kardiovaszkuláris kimenő végpontot vizsgáló (3 pontos MACE: nem fatális stroke, nem halálos szívinfarktus és CV halálozás összetett végpontja) tanulmányban, az empagliflozinnal végzett EMPA-REG OUTCOME, a kanagliflozint placebóval összehasonlító CANVAS Programban és a dapagliflozinnal végzett DECLARE-TIMI 58 vizsgálatokban összesen több mint 34000 T2DM-es beteg körében igazolódott ezen SGLT-2-gátlóknak mind a 3 pontos MACE-re, mind a szívelégtelenség miatti hospitalizációs igényre gyakorolt előnyös hatása. A másodlagosan vizsgált renális összetett végpontokra konzisztens módon előnyt sikerült igazolni a fenti SGLT-2-gátlókkal. A fenti tanulmányok post hoc analízise során azt találták, hogy az elért kardiovaszkuláris és renális előny a glikémiás hatás mértékétől független volt.¹¹ Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a szérumban kreatininszintjének megduplázódása, a végstádiumú, veseótló kezelést igénylő vesebetegség (ESKD) kialakulása vagy a renális eredetű halálozásból álló összetett vesevégpont az empagliflozint kapó T2DM-es betegek körében 46%-kal, szignifikánsan kisebb volt (HR: 0,54; 95%-os CI: 0,40–0,75, p<0,001) (vs. placebo), és ezen eredmény a kiindulási CKD-stádium széles spektrumában konzisztens volt.¹² A CANVAS Programban a kanagliflozint szedő betegcsoportban az összevont renális végpont (a szérumban kreatininszintjének kétszeresre növekedése, a veseótló kezelés igénye, illetve a renális eredetű halálozás) 40%-kal volt kisebb, mint a placebo csoportban (HR: 0,60; 95%-os CI: 0,47–0,77).¹³ A DECLARE-TIMI 58 vizsgálatban a cukorbetegség 59,4%-ának nem volt ismert vagy korábban lezajlott szív-érrendszeri eseménye (primer CV

prevenációs csoport), és ezen három vizsgálatból itt volt legmagasabb a kiindulási eGFR-érték. A dapagliflozin szedő aktív ágon az összetett vesevégpont (40%-os, vagy ezt meghaladó eGFR-csökkenés, vesepótló kezelés szükségessége, illetve renális halálozás) 47%-kal volt kisebb, mint a placebo csoporté (HR: 0,53; 95%-os CI: 0,43–0,66).¹⁴

Az ertugliflozinnal végzett, szekunder CV prevenációs, elsődlegesen a három pontos MACE-t vizsgáló VERTIS-CV tanulmányban az ertugliflozin non-inferioritást mutatott placeboval szemben. A szívelégtelenség miatti kórházi felvételi igény statisztikailag értékelhető mértékben, 30%-kal csökkent az aktív ágon. Azonban a szérumban kreatininszint megduplázódásaként definiált renális végpontban neutrális hatású volt az ertugliflozin (HR: 0,81; 95%-os CI: 0,63–1,04), bár amikor az eGFR legalább 40%-os romlását vizsgálták, akkor az ertugliflozin renálisan előnyösnek bizonyult (HR: 0,66; 95%-os CI: 0,50–0,88).¹⁵ Az előrehaladottabb DKD-s betegek alcsoportjában a HF miatti hospitalizáció és a CV halál együttes végpontja kedvezőbben alakult az ertugliflozincsoportban.¹⁶ A szponzorálási-pénzügyi okok miatt idő előtt leállított SCORED vizsgálatban a kettős, SGLT-1 és -2-gátló sotagliflozin az eGFR legalább 50%-os romlását illetően nem nyújtott statisztikailag értékelhető előnyt (HR: 0,71; 95%-os CI: 0,46–1,08), egyéb vesevégpontot pedig nem közöltek.¹⁷

A fenti tanulmányok összesített értékelését megnehezíti, hogy az összevont renális végpontok egyes komponensei némileg különböztek egymástól.

Bár a fent említett, primeren CV kemény végpontú tanulmányokban másodlagos vesevégpont-elemzés is történt, eddig két befejezett, primeren renális kimenetelt elemző vizsgálat adatait közölték. A kedvező renális hatás miatt mindkettőt a tervezett idő előtt befejezték (akárcsak a kézirat leadásának idején – 2022. augusztus 31. – hivatalosan még nem publikált, empagliflozinnal végzett EMPA-KIDNEY vizsgálatot).

A CREDENCE vizsgálatba 4401, stabil dózisú ACE-gátlót vagy ARB-t szedő, kiinduláskor 30–90 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékű és 300–5000 mg/g vizelet albumin/kreatinin hányadosú (UACR) kizárólag 2-es típusú cukorbeteg betegeket vontak be (az eGFR átlaga 56 ml/perc/1,73 m², az UACR átlaga 900 mg/g volt). A primer összetett renális végpontban (<15 ml/perc/1,73 m² alá csökkenő eGFR, vesepótló kezelés szükségessége, a szérumban

kreatininszintjének megduplázódása vagy veseeredetű halálozás) a napi 100 mg kanagliflozin 34%-os relatív kockázat-csökkenést igazolt (placebóval szemben) (HR: 0,66; 95%-os CI: 0,53–0,81). Egyúttal a CV halál vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció összetett végpontja 31%-kal, a 3 pontos MACE relatív rizikója 20%-kal csökkent, ami egyértelmű kardiorenális előnyre utal. A kanagliflozinnal elért kedvező eredmények konzisztensek voltak az egyéni előzményükben CV betegséggel rendelkező vagy anélküli T2DM-es betegek esetén egyaránt.¹⁸

A DAPA-CKD vizsgálatba szélesebb CKD-spektrumú, 25–75 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékű és 200–5000 mg/g UACR-rel rendelkező 4304 beteget vontak be (a vizsgálatban 32,5% volt a nem diabéteszes személyek aránya és a betegek 14,5%-ának kiinduláskor 30 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR-értéke volt). Az eGFR átlaga kiinduláskor 43,1±12,4 ml/perc/1,73 m², az UACR átlaga 949 mg/g volt. Elsődleges végpontként a legalább 50%-os vagy azt meghaladó eGFR-romlás, szervpótlást igénylő végstádiumú vesebetegség, renális vagy szív-érrendszeri eredetű halálozás összetett eseménye szerepelt. Az összetett primer végpontot a napi 10 mg dapagliflozin 39%-kal csökkentette (HR: 0,61; 95%-os CI: 0,51–0,72) a placeboval szemben, míg a tisztán renális végpontot illetően 44%-kal (HR: 0,56; 95%-os CI: 0,45–0,68).¹⁹ Az NNT – number needed to treat – érték 19 volt. Az összhálaózás HR-értéke 0,69 volt (95%-os CI: 0,53–0,88; p=0,004), azaz szignifikánsan, 31%-kal csökkent. A dapagliflozin jelentősen csökkentette az albuminuriát,²⁰ valamint mérsékelte az eGFR-romlás ütemét.²¹ A fenti meggyőző eredmények mind a cukorbeteg, mind a prediabéteszes, mind a nem diabéteszes személyek körében igazolhatók voltak, függetlenül a kísérő CV betegség meglététől vagy hiányától.²² Mindezt meggyőző biztonságossági és tolerálhatósági profil mellett (genitális mycosis, igen ritkán euglikémiás ketoacidosis).^{23,24} A DELIGHT vizsgálatba 25–75 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékű és 30–3500 mg/g UACR-rel rendelkező T2DM-es beteget vontak be, akik előzetesen már stabil dózisú ACE-gátló vagy ARB-kezelésben részesültek. Azt igazolták, hogy a napi 10 mg dapagliflozin önmagában, vagy a DPP-4-gátló 2,5 mg szaxagliptinnel kombinációban adva egyaránt jelentősen csökkentette az albuminuria mértékét.²⁵

A kedvező eredményei miatt már a tervezett időtartam előtt lezárt, de hivatalosan a kézirat leadásának idején

– 2022. augusztus 31. – még nem publikált, empagliflozin-al végzett EMPA-KIDNEY vizsgálatba az albuminuria meglététől függetlenül 20–45 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékű, vagy 45–90 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékű és 200 mg/g fölötti UACR proteinúriával rendelkező, nem csak diabéteszes CKD-s betegeket vontak be.

A fenti adatok megerősítik a fenti SGLT-2-gátlók renoprotektív hatását, új távlatokat nyitnak meg a CKD progressziójának lassítását illetően. Az eGFR értéke az első hetekben az SGLT-2-gátlók mellett átmenetileg kissé csökken (kerülendő az egyidejű, erélyes diuretikus kezelés), azonban az évek múlásával az eGFR romlásának üteme kisebb mértékű, mint a placebót kapó betegcsoportokban. Az SGLT-2-gátlók renoprotektív hatásmechanizmusait illetően utalok korábban megjelent hazai közleményekre,^{26,27} jóllehet a pontos mechanizmus még nem minden részletében ismert. Több metaanalízis az SGLT-2-gátlóknak a renális eseményekre gyakorolt 33–39%-os mértékű, kedvező hatásairól számolt be, függetlenül attól, hogy előzetesen volt-e CKD-ja a T2DM-ben szenvedő betegeknek.^{28,29} Egy metaanalízis szerint az SGLT-2-gátlók (placebóval szemben) átlagosan évente 1,35 ml/perc/1,73 m² mértékben csökkentik az eGFR évek alatti fokozatos hanyatlását.³⁰ A nagy adatbázisokból nyert „való élet adatok” konzisztensek az SGLT-2-gátlóknak az összetett renális végpontokra, az eGFR-csökkenés mérséklésére és a végstádiumú vesebetegségbe történő progresszió lassítására gyakorolt kedvező hatásaival.³¹

I GLP-1-RECEPTORAGONISTÁK

A primer kardiovaszkuláris végpontokat (3 pontos MACE-t) vizsgáló, kettős vak, placebokontrollált tanulmányok közül a liraglutiddal végzett LEADER, a heti egyszeri adagolású szemaglutid hatását vizsgáló SUSTAIN-6, valamint a heti egyszeri dulaglutidot alkalmazó REWIND igazolta ezen GLP-1-RA-k kifejezetten előnyös CV hatásait.^{32,33,34} A GLP-1-receptorok megtalálhatók a vesék afferens arterioláiban és a proximális tubulusok sejtjeiben is. A GLP-1-RA-k hatása az afferens arteriolákra jelen ismereteink szerint részben nitrogén-monoxid (NO)-mediált folyamat. A GLP-1-RA-k a proximális tubulusokban nátriuretikus és diuretikus hatásúak, a nátriurézist részben

a nátrium–hidrogén cseretranszporter 3-as izoformján (NHE-3) keresztül fejtik ki.³⁵ A GLP-1-RA-k renális hatásai döntően az újonnan kialakuló macroalbuminuria incidenciájának csökkentését jelentik. A LEADER-ben a liraglutid 26%-kal (HR: 0,74; 95%-os CI: 0,60–0,91), a szemaglutid a SUSTAIN-6-ban 46%-kal (HR: 0,54; 95%-os CI: 0,37–0,77), míg a dulaglutid a REWIND-ban 23%-kal (HR: 0,77; 95%-os CI: 0,68–0,87) csökkentette ezt a paramétert. A REWIND-ban a dulaglutid mind a 40%-ot (HR: 0,70; 95%-os CI: 0,57–0,85), mind az 50%-ot meghaladó eGFR-romlást mérsékelte (HR: 0,56; 95%-os CI: 0,41–0,76). Jelen ismereteink szerint a GLP-1-RA-k vesevédő hatása mégis elsősorban az albuminuria csökkentését jelenti. Jelenleg zajló vizsgálat a heti egyszeri, szubkután adott szemaglutiddal (vs. placebo) végzett FLOW (NCT03819153), amelyben összetett primer végpontként a legalább 50%-os eGFR-csökkenés, a renális vagy CV halálozás együttese szerepel. Ennek eredménye várhatóan további érdekes adatokat nyújthat majd a szemaglutid renális hatásairól, valamint részben ennek SGLT-2-gátlóval történő kombinációjáról.¹¹

NEMSZTEROID MINERALOKORTIKOIDRECEPTOR-ANTAGONISTÁK

A RAAS blokádn alapvető pillére a DKD kezelésének. Az ACE-gátló vagy ARB-alapú kezelés <60 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR-érték, illetve ≥300 mg/g UACR esetén jól dokumentáltan lassítja a CKD progresszióját, az albuminuriát, egyúttal jelentősen csökkenti a CV események kialakulását.³⁶ A CVD okozta mortalitás csökkentése és a CKD progressziójának lassítása érdekében a <140/90 Hgmm alatti vérnyomás-célérték javasolt, míg ≥300 mg/g UACR-értékkel járó albuminuria esetén <130/80 Hgmm elérése célszerű.³⁷

A mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) kevésbé vizsgált gyógyszercsoportot jelentenek a DKD kezelését illetően, a hyperkalaemia reális veszélye miatt. A szelektív, nemszteroid MRA finerenonnal elvégzett FIDELIO-DKD tanulmányba 5734 CKD-s, még tolerált, maximális dózisú ACE-gátlót vagy ARB-t szedő T2DM-es beteget vontak be. A beválasztás kritériuma 25–60 ml/perc/1,73 m² eGFR, 30–300 mg/g UACR-érték és egyidejű diabéteszes retinopathia vagy 25–75 ml/perc/1,73 m² eGFR és 300–5000 mg/g UACR-érték volt. A T2DM-es betegek

átlagéletkora 65,6 év volt, a nők aránya 30%, az átlagos eGFR 44,3 ml/perc/1,73 m², míg az UACR átlaga 852 mg/g volt.³⁸ Primer végpontnak összetett vesevégpontként az eGFR legalább 40%-os romlását, végstádiumú vesebetegség vagy renális eredetű halál együttesét jelölték ki. A primer végpontot illetően igazolódtott a finerenon kedvező hatása (HR: 0,82; 95%-os CI: 0,73–0,93, p<0,001), a másodlagos összevont kardiovaszkuláris végpontot szintén előnyösen befolyásolta a finerenon (HR: 0,86; 95%-os CI: 0,75–0,99, p=0,03). Hyperkalaemia az esetek 2,3%-ában eredményezte a finerenonkezelés felfüggesztését, míg a placebocsoportban 0,9% volt a hyperkalaemia előfordulása. Megjegyzendő, hogy a betegek mindössze 4,5%-a egyidejűleg SGLT-2-gátlót is szedett. A finerenon az eGFR gyors, átmeneti (2,5 ml/perc/1,73 m² értékű) romlása után az eGFR hanyatlását mérsékelte (2,66 ml/perc/1,73 m² /év a finerenoncsoportban vs. 3,97 ml/perc/1,73 m² /év a placebocsoportban). A két eGFR görbe 24 hónapos kezelést követően keresztezte egymást. Az albuminuria (UACR) 31%-os mérséklése viszont már jóval korábban, az első 4 hónapban bekövetkezett a finerenoncsoportban.³⁹ A FIDELIO-DKD tanulmányban számszerűen ritkábban jelentkezett hyperkalaemia (2,3%), a kettős RAAS-gátló tanulmányokkal szemben (az ALTITUDE-ban a betegek 4,8%-a, a VANEPHRON-D vizsgálatban 9,9%-a hagyta abba a kezelést hyperkalaemia miatt).¹¹

A FIGARO-DKD vizsgálat a CV és HF eseményekről nyújtott további értékes információkat. 2–4. stádiumú CKD-s betegeket mérsékelt albuminuriával, vagy 1–2. stádiumú CKD-s T2DM-es betegeket súlyos albuminuriával vontak be a tanulmányba. Ezen betegcsoportban finerenon hatására jelentősen csökkent a CV primer végpont, a 3 pontos MACE és a HF miatti hospitalizációs igény.⁴⁰ A finerenon nem fokozta az akut vesekárosodás, illetve a gynecomastia kialakulását, és biztonságosabbnak tűnik, mint a szteroidszerkezetű MRA spironolakton.

A CaReME (CARDioRENal and METabolic) CKD RWE vizsgálatot 2022. június végén publikálták online, ami átfogó betekintést ad a CKD prevalenciájáról, a várható kimeneteléről és a kezelés költségeiről. 2018–2021 között 11 ország (Kanada és Izrael mellett 9 európai ország) részvételével az alábbi eredmények születtek: a vizsgált 11 országban 2,4 millió CKD-s beteget azonosítottak a számítógépes egészségügyi adatbázisok adatai alapján.

A CKD összesített prevalenciája 10,0% volt (tíz felnőttből egy). Az átlagéletkor 75 év, a nők aránya 53%, az ismert diabéteszes egyének aránya 38–39% volt, a betegek 60%-a szedett RAAS-gátló gyógyszert. Három CKD-s beteg közül kettő (66%) nem jut el a CKD-specifikus diagnózisig a KDIGO kritériumokat alkalmazva (3 hónapon belül legalább 2 egymást követő laborvizsgálattal: eGFR, illetve random leadott vizeletmintából UACR),⁴¹ jóllehet a laboratóriumi kritériumok arra utalnak, leggyakrabban, 42%-ban CKD 3A stádiumúak. Mindez a CKD prevalenciájának alulbecslését jelzi, így a korai, multifaktoriális kezelés is sokat késik, vagy elmarad. A CKD-val összefüggő nemkívánatos események gyakoriak voltak; évente a betegek 6,5%-a került kórházba CKD vagy szívelégtelenség miatt, valamint 6,2%-a meghalt. CKD-ban gyakori a pitvarfibrilláció, szívelégtelenség vagy az ischaemiás stroke társulása, mindez a CKD korai felismerését és holisztikus, időben elkezdett adekvát kezelését teszi sürgetővé. A renális események és a szívelégtelenség költségei minden országban következetesen magasabbak voltak, mint az ateroszklerotikus események költségei a CKD-s betegek körében.⁴²

A tanulmány fontos adatokat nyújt a CKD korai diagnosztizálásában rejlő jelentős közegészségügyi potenciál megerősítéséről, a széles körben elérhető, alacsony költségű tesztek/szűrővizsgálatok alkalmazásával. A random vizeletmintából mért UACR, valamint a (leginkább a CKD-EPI formulával számított) eGFR rendszeres meghatározása javasolt a CKD korai felismerése, valamint a progresszió megítélése érdekében, legalább évente, illetve kóros érték esetén a diagnózis megerősítéseként. A legújabb hazai ajánlás szerint 300 mg/g UACR mértékű albuminuriás és/vagy 30–60 ml/perc/1,73 m² közötti eGFR-értékű cukorbeteg esetén legalább évente kétszer indokolt kontrollvizsgálat.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az SGLT-2-gátló + MRA + GLP-1-RA különböző kombinációinak renális hatásairól a jelenlegi kevés adat miatt nem alkotható megbízható vélemény,¹¹ további ez irányú vizsgálatok szükségesek. Megemlítenőd, hogy a dapagliflozin a vesevédő hatását megtartotta a hagyományos, szteroidtípusú MRA spironolakton vagy

eplerenon mellé adva is, finerenonnal történő nagyszámú kombinációról egyelőre nincs adat.⁴³

ACE-gátló és ARB kombinációja kerülendő, míg hipertensio nélkül diabéteszben ACE-gátló vagy ARB nem ajánlott a CKD megelőzése érdekében az ADA 2022. évi ajánlásának értelmében.³⁷

A glikémiás kontroll optimalizálása mellett DKD-ban SGLT-2-gátló adása preferálandó, míg a magas vagy igen magas CV kockázatú T2DM-es betegek esetén az albuminuria mérséklésére és a CVD megelőzésére igazoltan előnyös GLP-1-RA preferálandó. Nem dializált CKD-s cukorbetegség számára a napi 0,8 g/testsúly-kg fehérjebevitel ajánlott.⁴⁴ Ezen ajánlás harmonizál az ADA 2022. évi ajánlásával.³⁷

Aktív vizeletüledék, gyorsan progrediáló vesebetegség, T1DM-ben a retinopathia hiánya a CKD egyéb okainak keresésére kell ösztönöznie a gyakorló orvosokat. T2DM-hez társuló CKD esetén vesebiopszia is mérlegelendő a differenciáldiagnosztika érdekében.³⁷ Az orvosoknak fel kellene ismerniük, hogy a kardiorenális események a CKD-ben szenvedő betegek morbiditásának és halálozásának fő okai, és olyan, ún. betegségmódosító terápiákra (DMD – disease modifying drugs) kellene összpontosítani,

amelyek ezen események megelőzését célozzák meg.⁴⁵ A vesefunkció javulása indirekt módon előnyös a szív működésére és vice versa, ugyanazon kórfolyamat két arcát (az érem két oldalát) jelentik.⁴⁶ Több szerző ennek megfelelően T2DM-ben a kardiorenális betegséget a HF és a CKD együtteseként határozza meg és a jövőbeli klinikai tanulmányok számára a major adverse renal and cardiac events (MARCE) vizsgálatát javasolja.^{1,47}

I MEGJEGYZÉS

Az EMPA-KIDNEY vizsgálat adatait 2022. november 4-én közzétették online a New England Journal of Medicine folyóiratban. A követés medián 2 éves időtartama alatt az összetett primer végpontként megjelölt krónikus vesebetegség progressziójának vagy a kardiovaszkuláris halálzásnak a relatív kockázata 28%-kal csökkent a napi 10 mg empagliflozint kapó betegcsoportban, a placebo-ággal összevetve (HR: 0,72; 95%-os CI: 0,64–0,82, p<0,001). Az empagliflozin hatásosnak bizonyult, függetlenül a CKD kiváltó okától, az eGFR széles tartományában, függetlenül a diabetes jelenlététől vagy hiányától.⁴⁸

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim (angiotensin converting enzyme); **ADA:** Amerikai Diabétes Társaság (American Diabetes Association); **ARB:** angiotenzinreceptor-blokkoló; **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **CVD:** CV betegség (CV disease); **DKD:** diabéteszes vesebetegség (diabetic kidney disease); **DMD:** betegségmódosító gyógyszerek (disease modifying drugs); **eGFR:** becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **ESKD:** végstádiumú vesebetegség (end stage kidney disease); **GLP-1-RA:** glükagonszerű peptid-1 receptoragonista (glucagon-like peptide-1 receptor agonist); **HbA_{1c}:** glikált hemoglobin; **HF:** szívelégtelenség (heart failure); **HR:** kockázati arány (hazard ratio); **MACE:** nagy kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event); **MARCE:** major adverse renal and cardiac events; **MRA:** mineralokortikoidreceptor-antagonista; **NHE:** nátrium-hidrogén exchanger; **NNT:** number needed to treat; **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system); **RCT:** randomizált kontrollált tanulmány (randomized controlled trial); **RWE:** a mindennapi klinikai gyakorlat adatai (real world evidence); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **T1DM:** 1-es típusú diabétes mellitus (type 1 diabetes mellitus); **T2DM:** 2-es típusú diabétes mellitus (type 2 diabetes mellitus); **UACR:** vizelet albumin/kreatinin hányados (urinary albumin to creatinine ratio)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al.: Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074
2. Botana M, Escalada J, Merchante Á, et al.: Prevention of Cardiorenal Complications with Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors: A Narrative Review. *Diabetes Ther* 2022; 13(Suppl 1): 5-17. doi: 10.1007/s13300-022-01277-1
3. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298. doi: 10.1007/s00125-009-1470-0

4. Barer Y, Cohen O, Cukierman-Yaffe T: Effect of glycaemic control on cardiovascular disease in individuals with type 2 diabetes with pre-existing cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 732-735. doi: 10.1111/dom.13581
5. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group et al.: Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a metaanalysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 431-437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3
6. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al.: The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 36-39. doi: 10.1186/s12933-021-01229-2
7. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl): 1-150.
8. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al.: US Renal Data System 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(Suppl. 1): A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.002
9. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662-1673. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
10. Savira F, Magaye R, Liew D, et al.: Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol* 2020; 177(13): 2906-2922. doi: 10.1111/bph.15065
11. Lee JF, Berzan E, Sridhar VS, et al.: Cardiorenal Protection in Diabetic Kidney Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36(2): 256-269. doi: 10.3803/EnM.2021.987
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
13. Oshima M, Neal B, Toyama T, et al.: Different eGFR Decline Thresholds and Renal Effects of Canagliflozin: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(10): 2446-2456. doi: 10.1681/ASN.201912131
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
15. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.: Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967
16. Cherney DZI, McGuire DK, Charbonnel B, et al.: Gradient of risk and associations with cardiovascular efficacy of ertugliflozin by measures of kidney function: observations from VERTIS CV. *Circulation* 2021; 143: 602-605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051901
17. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.: for the SCORED Investigators: Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129-139. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
19. Persson F, Rossing P, Vart P, et al.: Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care* 2021; 44(8): 1894-1897. doi: 10.2337/dc21-0300
20. Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al.: Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 755-766. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00243-6
21. Heerspink HL, Jongs N, Chertow GM, et al.: Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 743-754. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00242-4
22. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al.: Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with or without cardiovascular disease. *Circulation* 2021; 143: 438-448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.129.05.1675
23. Wheeler DC, Jongs N, Stefánsson BV, et al.: Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(9): 1647-1656. doi: 10.1093/ndt/gfab335
24. González-Albarrán O, Morales C, Pérez-Maraver M, et al.: Review of SGLT2i for the Treatment of Renal Complications: Experience in Patients with and Without T2D. *Diabetes Ther* 2022; 13(Suppl 1): 35-49. doi: 10.1007/s13300-022-01276-2
25. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, et al.: Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 429-441. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30086-5
26. Winkler G: A DAPA-CKD vizsgálat – korszakváltás a krónikus vesebetegség kezelésében? *Diabetologia Hungarica* 2021; 29(3): 135-143. doi: 10.24121/dh.2021.12
27. Molmár GA, Sélley E, Wittmann I: SGLT-2-gátló kezelés diabéteszes és nem diabéteszes vesebetegségben. *Diabetologia Hungarica* 2021; 29(3): 151-160. doi: 10.24121/dh.2021.14
28. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al.: Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511
29. Qiu M, Ding L, Zhou H: Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine* 2021; 100: e25121. doi: 10.1097/MD.00000000000025121
30. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al.: Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1237-1250. doi: 10.1111/dom.13648
31. Heerspink HJL, Karasik A, Thureson M, et al.: Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 27-35. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5
32. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011
33. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
34. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.: Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X
35. Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, et al.: The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 310: F123-127. doi: 10.1152/ajprenal.00394.2015

36. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al.: Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 1273-1284. doi: 10.2337/dci17-0026
37. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S175-S184. doi: 10.2337/dc22-S011
38. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2021; 143: 540-552. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898
39. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.: Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845
40. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.: Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956
41. CKD Evaluation and Management – KDIGO. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>. Accessed 23 November 2021.
42. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, et al.: Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2-4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022: 100438 Open Access Published: June 29, 2022. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100438
43. Provenzano M, Jongs N, Vart P, et al, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Kidney Int Rep* 2022; 7(3): 436-443. doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.013
44. Wittmann I, Ladányi E, Kárpáti I, et al.: A cukorbetegség és a CKD. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2021; 71(18): 1761-1826.
45. Mosenson O, Del Prato S, Schechter M, et al.: From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a “SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 92. doi: 10.1186/s12933-021-01281-y
46. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, et al.: Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(9):1352-1360. doi: 10.1093/eurjpc/zwab0344
47. Ronco C, Ronco F, McCullough PA: A call to action to develop integrated curricula in cardiorenal medicine. *Blood Purif* 2017; 44: 251-259. doi: 10.1159/000480318
48. EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022 [Epub ahead of print. 2022 Nov. 4]. doi: 10.1056/NEJMoa2204233