

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

# Az SGLT-2-gátló empagliflozin a diabeteses nephropathia korszerű kezelésében

Kovács Tibor dr., Wittmann István dr.

## Összefoglalás

A 2-es típusú diabetesben megnövekedett mortalitás jelentős részéért a betegség következtében kialakult mikro- és makrovaszkuláris szövődmények felelősek. Ezért minden újonnan bevezetett antidiabetikus terápiánál szükséges a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok elvégzése. Az empagliflozinnal nemrégiben lezárt vizsgálat mind az elsődleges, mind a másodlagos kardiovaszkuláris végpontokban az empagliflozin kedvezőbb (szuperior) hatását bizonyította a standard terápiával szemben. A EMPA-REG OUTCOME vizsgálat vesével kapcsolatos kisérszövődményeket feldolgozó alvizsgálatában szignifikáns, 39–55%-os relatív rizikócsökkenést észleltek az empagliflozint szedő csoportokban az albuminuria fokozódása, valamint a vesefunkció romlása tekintetében. Az empagliflozint szedő betegekben az első hónapban GFR-csökkenést észleltek, majd stabilizálódott a betegek vesefunkciója. Az empagliflozin kedvező vesehatásaiban elsősorban a hiperfiltráció mérséklése állhat, de más tényezők szerepe is felmerül. A diabeteses nephropathiában napjainkban már standard kezelésnek számító RAS-gátlók alkalmazása kapcsán hasonló hiperfiltráció-csökkenés és GFR-stabilizálódás figyelhető meg. Az empagliflozin ezen kedvező hatása a RAS-gátló kezelés mellett alakult ki (a betegek 80%-a RAS-gátló terápiában is részesült). Az adatok alapján felmerül, hogy a RAS-rendszer gátlása mellett az SGLT-2-gátló empagliflozin-terápiával további nefroprotekciónak érhető el 2-es típusú diabetesben.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, diabeteses nephropathia, empagliflozin, SGLT-2-gátló, EMPA-REG OUTCOME

## The SGLT-2 inhibitor empagliflozin for the up-to-date treatment of diabetic nephropathy

**Summary:** The micro- and macrovascular complications are responsible for a significant portion of the increased mortality in type 2 diabetes. It is therefore necessary for all newly introduced antidiabetic therapies to perform cardiovascular safety studies. The recently completed studies with empagliflozin demonstrated better (superior) effect of empagliflozin compared to standard therapy in both primary and secondary cardiovascular endpoints. In the EMPA-REG OUTCOME investigation, the relative risk of the kidney related microvascular complications – as regards of albuminuria and deterioration of renal function – decreased with 39 to 55% in the groups receiving empagliflozin. In the first month the GFR decreased significantly in patients taking empagliflozin, then the patient's renal function stabilized. The mitigation of hyperfiltration in the kidney may be the most important effect of empagliflozin, but the roles of other factors also arise. Similar relation was observed with RAS inhibitor therapy – decrease of hyperfiltration and stabilization of GFR – which is nowadays the standard treatment of diabetic nephropathy. This beneficial effect of empagliflozin is developed by the simultaneous RAS inhibitor therapy (80% of patients also received RAS inhibitor therapy). On the basis of these data, the SGLT-2 inhibitor empagliflozin therapy may provide further nephroprotective effect on inhibition of the RAS system for the treatment of type 2 diabetic patients with an increased cardiovascular risk.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, diabetic nephropathy, empagliflozin, SGLT-2 inhibition, EMPA-REG OUTCOME

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (Nº4) 241–245. 2017. július

DOI: 10.24121/dh.2017.19

## Rövidítések

**ACE:** angiotenzinkonvertáló enzim (angiotensin converting enzyme); **ARB:** angiotenzinreceptor-blokkoló (angiotensin receptor blocker); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **EMPA-REG OUTCOME:** empagliflozin randomizált,

placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálata (randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin); **GFR**: glomerularis filtrációs ráta (glomerular filtration rate); **GLUT**: glukóz-transzporter (glucose transporter); **RAS**: renin-angiotenzin rendszer (renin-angiotensin system); **SGLT**: nátrium-glukóz kotranszporter (sodium-glucose cotransporter)

**A**diabeteses betegek megnövekedett mortalitásának jelentős részéért a betegség következtében kialakuló mikro- és makrovaszkuláris szövődmények a felelősek. A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kb. 35–40%-ában veseérintettség (diabeteses nephropathia) alakul ki,<sup>1</sup> amelynek megjelenése a tízéves kardiovaszkuláris mortalitást 12%-ról 31%-ra emeli a nem vesebeteg 2-es típusú diabetesben szenvedőkhöz képest.<sup>2</sup> Nem feledhetjük azt sem, hogy diabetes okozta veseelégtelenség a vesepótló kezelés alkalmazásának a leggyakoribb oka (közel 40% az USA-ban 2016-ban).<sup>3</sup> A diabetesben megfigyelhető jelentős kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás miatt szükséges az újonnan bevezetésre kerülő antidiabetikus gyógyszerek esetén a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok elvégzése.

Az egyik legújabb antidiabetikum-csoport, a szelektív nátrium-glukóz kotranszporter-2 (SGLT-2) gátlók inzulinhatástól függetlenül a vesetubulusokban gátolják a glukóz visszaszívódását. A vizelettel így nagymennyiségű cukor ürül a szervezetből, aminek következtében javul a betegek glykaemiás kontrollja. Az utóbbi néhány évben a különböző SGLT-2-gátlókkal (pl. empagliflozinnal) egyre nagyobb a hazai tapasztalat, ezért nagy várakozás előzte meg a gyógyszer kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatainak publikálását.

### **Az EMPA-REG vizsgálat főbb megállapításai**

Az SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok közül először az empagliflozinnal végzett zárult le,<sup>4</sup> amelyről számos helyen, magyarul is megjelent már ismertetés.<sup>5,6</sup> A vizsgálatot non-inferioritás bizonyítására (a gyógyszer nem rosszabb, mint az alkalmazott komparátor) tervezték.<sup>7</sup> Ennek ellenére a statisztikai eredmények azt bizonyították, hogy magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező 2-es típusú diabeteses betegeknek az addig alkalmazott stan-

dard kezelés mellé adott 10 mg vagy 25 mg empagliflozin szignifikánsan csökkentette az elsődleges kardiovaszkuláris végpontok számát (14%-kal a kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális szívinfarktus és stroke együttes számát).<sup>7</sup> A vizsgálat másodlagos mikrovaszkuláris végpontjainak (retino-, illetve nephropathia) elemzése alapján az empagliflozint kapott csoportokban mind a proteinuria/albuminuria, mind a vesefunkció romlásának progressziója szignifikánsan kisebb volt.<sup>8</sup> Az empagliflozinnal kezelt csoportban 39%-os relatív kockázatsökkenés volt megfigyelhető a nephropathia progressziója/albuminuria fokozódása tekintetében.<sup>8</sup> A szérumkreatinin megkétszereződésének valószínűsége 44%-kal csökkent. A vesepótló kezelés elkezdésének szükségessége – relatív kockázata – pedig 55%-kal csökkent az empagliflozinnal kezelt csoportban.<sup>8</sup>

Ezen eredmények ismeretében érdemes az SGLT-2-gátlók (különösen az empagliflozin) kedvező hatásmechanizmusait, illetve a renoprotekcióban szerepet játszó tényezőit áttekinteni.

### **Az SGLT-2 szerepe a glukózhomoeostasis szabályozásában élettani körülmények között és 2-es típusú diabetesben**

Fiziológiás körülmények között a proximalis tubulus kezdeti szakaszán elhelyezkedő SGLT-2 felelős döntő mértékben a primer vizeletbe jutott glukóz visszaszívódásának 90%-áért, míg a distalis tubulusszakaszokban történő visszaszívást döntően az SGLT-1 végzi.<sup>9</sup>

A 2-es típusú diabetesben a vesében kialakuló elváltozások is szerepet játszanak a hyperglykaemia fenntartásában, amit az 1. táblázatban foglaltunk össze.<sup>10</sup> Ezekben a vizsgálatok alapján jelentős szerepe van az SGLT-2 fokozott expresszáldásának és működésének a proximalis tubulussejtekben.<sup>11</sup>

A táblázatban felsorolt tényezők alapján nem meglepő, hogy a nephron proximalis tubulusza-

kaszán történő szelektív SGLT-2-gátlásnak szerepe lehet a 2-es típusú diabetes kezelésében. Az SGLT-2 – pl. empagliflozinnal történő – gátlása következtében kialakuló hatásokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

### A vizsgálat kedvező eredményeinek lehetséges patogenetikai háttere

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a kardiovaszkuláris, illetve renalis jótékony hatások már a vizsgálat kezdetétől – néhány hónappal a terápia megkezdését követően – jelentkeztek, ami alapján nem valószínű, hogy (csak) az atherosclerosis klasszikus rizikófaktorainak befolyásolása (hyperglykaemia, testsúly, vérnyomás, húgysav) felelős a kedvező hatásokról.

A vizsgálatban részt vevő fokozott keringési kockázatú, 2-es típusú diabeteses betegek mikrovaskuláris végpontjaiban (kifejezetten a vesét érintően: a nephropathia progressziója, macroalbuminuria jelentkezése, a kreatinin megduplázódása, krónikus vesepótló kezelés indítása) az empagliflozin-terápiás csoportban észlelt kedvező hatások (relatív rizikócsökkenés) jelentősebbnek adódtak, mint a kardiovaszkuláris végpontok esetén (RR: 39–55% vs. 14%). Ilyen mértékű vese-protekción a diabeteses betegeknél az utóbbi évek vizsgálataiban nem tapasztaltak. Ennek mértéke a közel két évtizeddel korábban végzett renin-angiotenzin rendszert (RAS) gátló gyógyszerek (ACE-gátlók vagy ARB csoportú szerek) alkalmazásával vehető egybe.<sup>12</sup> Különösen fontos kiemelni, hogy a vizsgált betegek 80%-a már RAS-gátló kezelésben részesült. Ezért feltételezhetjük, hogy a kedvező védő hatás egymástól függetlenül is kialakul és összeadódik.

Az empagliflozint kapó betegeknél az első hetekben a GFR szignifikáns csökkenése (ezzel párhuzamosan a kreatinin emelkedése) volt megfigyelhető, majd a GFR stabilizálódott. Ennek hátterében az empagliflozin hiperfiltrációt csökkentő hatása állhat, ami annak következtében alakul ki, hogy a distalis tubulusokba több nátrium jut (kevesebb szívódik vissza az SGLT-2-gátlás következtében). Ez a macula densán keresztül (tubuloglomerularis feedback) csökkenti a glomerulusban a nyomást.<sup>13</sup> Ezt támogatta az a megfigyelés is,

### 1. táblázat. A hyperglykaemia fenntartásában szerepet játszó tényezők a vesében 2-es típusú diabetesben<sup>10</sup>

- Renalis gluconeogenesis fokozódása (3-szoros)
- Glukózreabszorpció fokozódása (+30%)
- Glukóz-visszaszívódás küszöbértéke emelkedik
- SGLT-2 enzim expressziója 4-szeresére nő
- Tubulussejtek basolateralis felszínén a glukóztranszporter-2 (GLUT-2) expressziója fokozódik

### 2. táblázat. Az SGLT-2-gátlás kedvező hatásai diabetesben<sup>10</sup>

| A változás                | Következménye  |
|---------------------------|--|
| Vércukorszint-csökkenés   | HbA <sub>1c</sub> -csökkenés: 0,61–0,79%   |
| Fokozott glucosuria       | napi 60–80 g glukóz ürítése, energiavesztés, fogyás: kb. 1,7 kg, BMI: –2,4%                                |
| Ozmotikus diurézis        | vényomáscsökkenés: –4/2 Hgmm   |
| Fokozott nátriurézis      | vényomáscsökkenés: –4/2 Hgmm   |
| Hiperfiltráció csökkenése | kóros albuminuria csökkenése (tubuloglomerularis visszacsatoláson keresztül)                               |
| Húgysavszint-csökkenés    | húgysav-glukóz csere a proximális tubulus distalis részén (a GLUT-9 aktivitás fokozódásának eredményeként) |

hogy az empagliflozin-terápia elhagyását követően egy hónappal e csoportokban szignifikáns GFR-emelkedés alakult ki.<sup>8</sup> A hároméves átlagos követési idő alatt az empagliflozint szedő csoportokban a GFR-csökkenés 0,16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-nek bizonyult, ezzel szemben a kontrollcsoportban 1,67 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> volt (p<0,001).<sup>7</sup> A hiperfiltráció csökkentésén túl természetesen egyéb tényezők szerepe is felmerül a kedvező renalis hatás hátterében, illetve ezek valószínűleg szinergista hatásként együttműködhetnek azzal (artériás stiffness, vaszkuláris rezisztencia, a húgysavszint csökkenése, neurohormonális tényezők stb.).<sup>8</sup>

A vizsgálatban empagliflozin hatására megfigyelt hiperfiltráció-csökkenéssel, kreatininemelkedéssel érdekes párhuzamba állítható a RAS-gátló gyógyszerek (ACE-gátlók, ARB-k) intraglomerularis nyomást csökkentő hasonló hatása, aminek következtében a szérumkreatinin-emelkedés szintén akár 30%-ot is elérhet.<sup>14</sup> Jól ismert, hogy azon diabeteses nephropathiás betegeknél a leg-

kifejezettebb a RAS-gátlók renoprotektív szerepe, akikben a legnagyobb a kezdeti GFR-csökkenés (kreatininemelkedés).<sup>14,15</sup> Mind a szisztémás vérnyomáscsökkentés, mind a glomerularis nyomáscsökkentése lassította a diabeteses betegek vesefunkció-romlását, csökkentette a proteinuria/albuminuria mértékét. Ezért mind a nemzetközi, mind a hazai ajánlásokban a diabetes okozta vesekárosodás lassításában a vérnyomás optimalizálása, illetve a RAS-ra ható gyógyszerek adása javasolt.<sup>16</sup> Ehhez hasonló változások (vérnyomáscsökkenés, albuminuria-csökkenés, vesefunkció-romlás csökkenése) voltak megfigyelhetők az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az empagliflozint szedő csoportokban. Érdekes ismét megemlíteni, hogy ez a hatás a RAS-gátlás mellett/ellenére is megfigyelhető volt.

További érdekes párhuzam, aminek pontos patofiziológiai oka még nem ismert, hogy több klinikai vizsgálatban sem tudták a RAS-gátlók alkalmazásával a kóros albuminuria (nephropathia) kialakulását megelőzni, ehhez hasonlóan az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban sem volt különbség az albuminuria incidenciájában a placebo- és empagliflozin-csoportok között.<sup>8,17</sup>

### Konklúziók

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat vesére fókuszált adatainak alapján felvethető, hogy az empagliflozin jelentős nefroprotektív hatással rendelkezik a fokozott kardiovaszkuláris kockázatú, 2-es típusú diabeteses betegekben, aminek kihasználása – a RAS-gátlók alkalmazásához hasonlóan/mellett – csökkentheti az egyik legsúlyosabb diabeteses károsodás, a nephropathia progresszióját és így jelentősen javíthatja a betegek hosszú távú életkilátásait. Természetesen ennek megerősítésére további vizsgálatok szükségesek, illetve a folyamatban lévő, más SGLT-2-gátlókkal végzett vizsgálatok eredményei megerősíthetik, hogy csoporthatásról, vagy elsősorban az empagliflozin hatásáról van-e szó.

Az SGLT-2-gátlóval (pl. empagliflozin) végzett vizsgálat alapján felmerülhet, hogy a jövőben az SGLT-2-gátló adása ugyanolyan standard terápia lesz diabeteses nephropathiában, mint a RAS-gátlóké.

### Köszönetnyilvánítás

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, ami eltérhet a Boehringer Ingelheim álláspontjától.

A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Lezárás dátuma: 2017.06.21.

HU/EMP/0617/00089



## Irodalom

1. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J: Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305: 2532-2539. doi:10.1001/jama.2011.861
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al.: Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 302-308. doi:10.1681/ASN.2012070718
3. United States Renal Data System (USRDS). 2016 Annual Data Report, Vol 1, CKD, Chapter 1. <https://www.usrds.org/2016/view> (Accessed Jan 3, 2017)
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.: EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
5. Balogh Z, Sira L: A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének új megközelítése: fókuszban a nátrium-glukóz kotranszporter-2 gátló empagliflozin. *Az elméletől a klinikai gyakorlatig. Diabetologica Hungarica* 2015; 23(2): 93-98.
6. Nádas J: Változások a 2-es típusú diabetes kezelési gyakorlatában: fókuszban az SGLT2-gátlók. *Metabolizmus* 2016; 14(3): 194-198.
7. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al.: Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102. doi:10.1186/1475-2840-13-102
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al.: EMPA-REG OUTCOME Investigators.: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
9. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR et al.: Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: F188-F193. doi:10.1152/ajprenal.00518.2013
10. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH: SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(4): 700-710. doi:10.2215/CJN.06080616
11. Rahmouni H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J: Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulindependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427-3434. doi:10.2337/diabetes.54.12.3427
12. Ruilope LM: Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5): 1285-1293. doi:10.1185/030079908X291921
13. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, 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: F194-204. doi:10.1152/ajprenal.00520.2013
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.: Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303
15. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, et al.: An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; 80: 282-287. doi:10.1038/ki.2011.79
16. Jermendy Gy: Hypertonia diabetes mellitusban (in: Kiss I [szerk.]: A hypertoniabetegség ellátása [Az MHT szakmai irányelve 2015]). *Hypertonia és Nephrologia* 2015; 19(S1): 19-20.
17. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al.: KDOQI US commentary on the 2012KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(2): 201-213. doi:10.1053/j.ajkd.2013.03.018

Közlésre érkezett: 2017. április 24.

Közlésre elfogadva: 2017. május 18.

## A szerző levelezési címe:

**Dr. Kovács Tibor**

PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

E-mail: [tibor.kovacs@aok.pte.hu](mailto:tibor.kovacs@aok.pte.hu)