

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

# GLP-1-receptoragonista-kezelés diabetese vesebetegségben

Fülöp Gábor dr., Dezső László dr., Wittmann István dr.

## Összefoglalás

A közlemény a glukagon-szerű peptid-1 receptoragonistáinak (GLP-1-RA) a vesekimenetelre gyakorolt hatását tárgyalja 2-es típusú cukorbetegségben. A diabetese vesebetegség, amelyet a csökkenő glomeruláris filtrációs ráta és a fokozott vizelet-fehérje-ürítés jellemez, gyakori szövődménye a cukorbetegségnek. A diabetes a fő oka a krónikus vesebetegségnek és a végstádiumú veseelégtelenségnek. A diabetese vesebetegség független kockázati tényezője a szív-érrendszeri betegségeknek. A diabetese vesebetegség kórfolyamata összetett, többtényezős. Ilyenek a hyperglykaemia, a magas vérnyomás, a dyslipidaemia, elhízás, inzulinrezisztencia, magas húgysavszint, amelyek hozzájárulhatnak a vese glomeruláris és tubuláris károsodásához. A STENO-2 vizsgálatban a több támadáspontú gyógyszeres beavatkozás – törekedve a glykaemiás státusz javítására, a vérnyomás csökkentésére, a dyslipidaemia javítására – jobb kimenetelhez vezetett diabetese vesebetegségben, de a vesebetegség reziduális kockázata magas maradt. Az újabb antidiabetikumcsoport, a GLP-1-receptoragonisták kedvező hatást mutatnak a kardiovaszkuláris betegségek és a diabetese vesebetegség kimenetelére. A GLP-1-receptoragonistákkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok másodlagos, feltáró jellegű vesevégepontjai a GLP-1-RA-k vesevédő hatására utalnak, azonban a GLP-1-RA-k renális hatását kemény vesevégepontokon még nem igazolták.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, glukagon-szerű peptid-1-receptoragonista, diabetese vesebetegség

## GLP-1 receptor agonist treatment in diabetic kidney disease

**Summary:** This review discusses the effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RA) on renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Diabetic kidney disease, characterized by reduced glomerular filtration rate and elevated urinary protein excretion, is a frequent complication of diabetes. Diabetes is an important cause of chronic kidney disease and end-stage renal failure. Diabetic kidney disease is an independent risk factor for cardiovascular disease. The pathogenesis of diabetic kidney disease is complex and multifactorial. As such, hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, obesity, insulin resistance, elevated uric acid may contribute to glomerular and tubular damage. Multifactorial pharmacological interventions, strive to improve glycemic status, reduce blood pressure and improve dyslipidemia, led to better outcome for patients with diabetic kidney disease in the STENO-2 trial, but the residual renal risk remains elevated. The GLP-1-RAs, as newer antidiabetic agents show beneficial effect on cardiovascular disease and diabetic kidney disease. The secondary or exploratory renal endpoints from GLP-1RA cardiovascular outcome trials suggest a renal protective effect of GLP-1RA. The effect of GLP-1RAs on hard renal endpoints has yet to be established.

■ **Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, diabetic kidney disease

Közlésre érkezett: 2021. február 24. • Közlésre elfogadva: 2021. április 23.

A levelezésért felelős szerző: **Dr. Fülöp Gábor**

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.  
E-mail: fulop.gabor@pte.hu

**Rövidítések:**

**ACS:** heveny koronária szindróma (acute coronary syndrome); **cAMP:** ciklikus adenozin-monofoszfát; **CKD:** idült vesebetegség (chronic kidney disease); **CVD:** kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease); **LSM:** legkisebb négyzetek átlaga (least squares mean); **LSMD:** LSM-ek különbsége (LSM difference); **NHE3:** nátrium-hidrogén kicserélő 3-as típusa (natrium-hydrogen exchanger-3); **PKA:** proteinkináz-A; **RAS:** renin-angiotenzin rendszer; **RRT:** vesepótló kezelés (renal replacement therapy); **UACR:** vizelet albumin/kreatinin hányados (urinary albumin/creatinine ratio)

A diabetes a fő oka a krónikus vesebetegségnek, a 2-es típusú cukorbetegyek közel 40%-a érintett krónikus vesebetegségben.<sup>1,2</sup> A diabeteses vesebetegség – amelynek egyik formája a diabeteses nephropathia – a leggyakoribb oka a végstádiumú vesebetegségnek és a vesepótló kezelésnek. A diabeteses vesebetegség független kockázati tényezője a kardiovaszkuláris betegségeknek és halálozáshoz vezet. A STENO-2 vizsgálatban<sup>3</sup> is bizonyított holisztikus szemléletű – a kardiovaszkuláris kockázati tényezők kedvező befolyásolását célzó, több támadáspontú – kezelés kedvező eredményeket hozott (nephropathia HR: 0,39, 95%-os CI: 0,17–0,87). A cukorbetegyek kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási mutatói jelentősen javultak, a makrovaszkuláris betegségek és halálozás incidenciája több mint 50%-kal csökkent, de így is magasabb maradt, mint a nem diabeteses populációban. Ezzel szemben a diabeteses végstádiumú veseelégtelenség incidenciája csak 28,3%-kal csökkent.<sup>4</sup>

Az FDA által 2008-ban kiadott protokoll szerint az antidiabetikumok bevezetését megelőzően a kardiovaszkuláris biztonságosságukat a klinikai vizsgálati programban igazolni kell. Ezek a vizsgálatok az újabb antidiabetikumok esetében nem várt eredményeket hoztak. Nemcsak a biztonságosságuk igazolódott, hanem több hatóanyag esetében kifejezett előny is mutatkozott. Így a GLP-1-RA-k csoportjába tartozó, elsősorban a hosszú hatású GLP-1-analógok esetében is előny igazolódott a kardiovaszkuláris betegségek kimenetelében. A vizsgálatok másodlagos végpontjaként értékelték a renális kimenetelt is.

**Diabeteses vesebetegség főbb jellemzői**

A diabeteses vesebetegség a cukorbetegyek 30–50%-ában alakul ki, jellemzője a megjelenő és

progrediáló kóros albuminuria, a csökkenő glomeruláris filtrációs ráta, emelkedő vérnyomás. A betegek közel egyharmadában végstádiumú vesebetegség alakul ki, vesepótló kezelés válik szükségessé. A többség esetében azonban a krónikus vesebetegséggel együtt járó magas kardiovaszkuláris kockázat eredményeként szív-érrendszeri betegség és korai halálozás a kimenetel.

A kóros albuminuria erős és független jelzője a kardiovaszkuláris kockázatnak cukorbetegyekben. *Dinneen* és *Gerstein* egy áttekintésben bemutatták, hogy 2-es típusú cukorbetegyekben a kóros albuminuria 2,4-szeresére növeli a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát a normalalbuminuriásokkal szemben.<sup>5</sup> Hasonló összefüggés figyelhető meg esszenciális hypertóniásokban, illetve az átlagpopulációban is. A legvalószínűbb összefüggés a kóros albuminürítés és a kardiovaszkuláris betegségek között a közös patofiziológiai folyamat. Az endotheldiszfunkció fontos szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásában és progressziójában, valamint az albuminuria kialakulásában. Az endotheldiszfunkció megítélésének módja az áramlás által kiváltott vazodilatáció mérése. Az áramlás által kiváltott vazodilatációt mérve a brachialis artériában diabeteses és albuminuriás egyénekben alacsonyabb értéket (0,12 mm vs. 0,18 mm;  $p=0,002$ ) írtak le a nem diabeteses és normalalbuminuriás társaiknál.<sup>6</sup> Az áramlásmediált vazodilatáció alacsonyabb albuminuriásokban és lineárisan csökken az albuminürítés növekedésével. Az endotheltől független, nitroglycerin indukálta vazodilatációban nem volt különbség a két csoportban. Ez arra utal, hogy az endothelialis nitrogén-monoxid-szintézis fontos szerepet játszik a kóros albuminürítés, illetve a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában.<sup>7</sup> A kóros albuminürítés létrejöttében a veseglomerulusok kapillárisainak falában kialakuló fokozott permeabilitás, illetve

a fokozott intraglomeruláris nyomás játszik szerepet. A kóros albuminürítés kockázati tényezői, mind a hipertonia, mind a cukorbetegség fokozott intraglomeruláris nyomást eredményeznek. Másik oldalról az endotheldiszfunkciót eredményező krónikus, alacsony intenzitású gyulladásos folyamatok, oxidatív stressz játszik fontos szerepet. Egészséges vesében az átszűrődött, a proximális tubulusba jutott albumin >99%-a reabszorbeálódik, a reabszorpciós kapacitást meghaladó mennyiség kerül a vizeletbe. A kóros albuminürítés megítélése hasznos a jobb kardiovaszkuláris kockázat-stratifikáció szempontjából.<sup>8</sup> Az Európai Kardiológiai Társasága (ESC) 2019-es irányelvében kiemelten fontos kardiovaszkuláris kockázati tényezőként szerepel az albuminuria.

### GLP-1-receptoragonisták

A GLP-1-receptoragonisták csökkentik a vércukorszintet azáltal, hogy növelik a glükózfüggő inzulinszekréciót, csökkentik az ugyancsak glükózfüggő glukagonszekréciót, lassítják a gyomorürülést, központi idegrendszeri hatásuk révén csökkentik az étvágyat, fokozzák a jóllakottságérzést és ezáltal fogyást eredményeznek. Mindemellett csökkentik a vérnyomást, javítják a lipidprofilot, a szívfrekvenciát kismértékben emelik. Látható, hogy több támadásponton hatva avatkoznak be a 2-es típusú diabetes kórfolyamataiba, a hatás fiziológias, alkalmazásuk alacsony hypoglykaemia-kockázattal jár. A nem inzulintermészetű antidiabetikumok között az egyik leghatékonyabb és egyben számos kardiovaszkuláris kockázati tényezőt is kedvezően befolyásoló gyógyszercsoport.

A GLP-1-receptoragonistákról a kardiovaszkuláris végpontú klinikai vizsgálatok során bizonyosodott biztonságosságuk, sőt a csoport tagjai közül többen előny igazolódott a kardiovaszkuláris kimenetelben.

### GLP-1 hatása a vesére

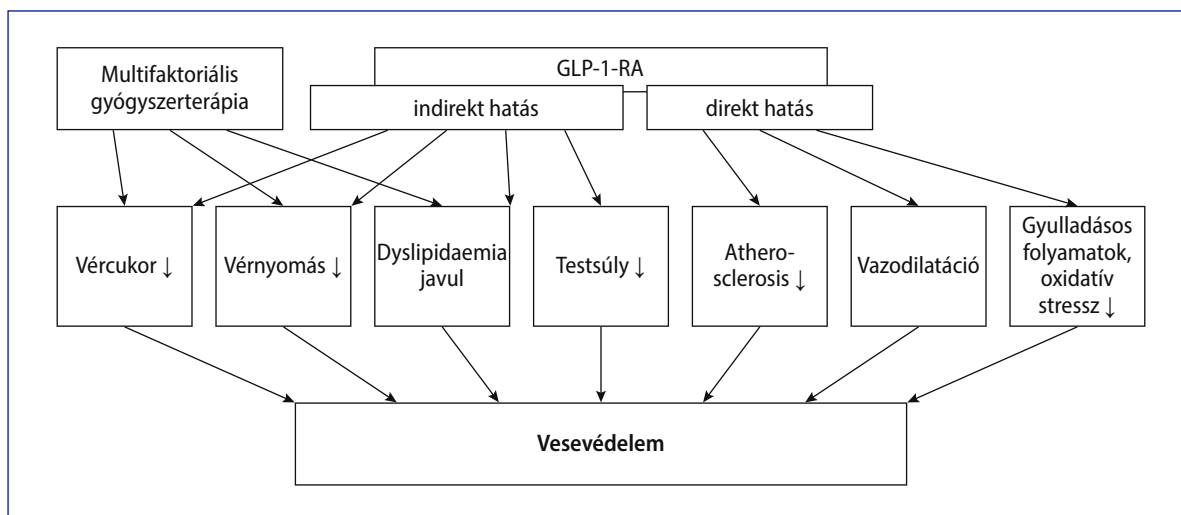
A GLP-1 hormonnak sokkal komplexebb és szer-teágazóbb fiziológias szerepe van a szervezetben, mint azt korábban gondoltuk. A vesében is kimutathatóak GLP-1-receptorok, a proximális

tubulusok sejtjeiben, a glomerulusokban, a veseerek simaizomzatában.

Feltételezhetően a GLP-1 renális hatása tubuláris hatáson, hemodinamikai hatáson,<sup>9</sup> illetve a gyulladásos folyamatok és az oxidatív stressz csökkentésén alapul. GLP-1-infúzió egészséges és elhízott, illetve diabeteses egyéneknél fokozza a nátriumkiválasztást, a vizeletkiválasztást, növeli a glomeruláris filtrációs rátát azáltal, hogy gátolja a vese proximális tubulusai kefeszegélyében lévő nátrium-hidrogén kicserélő-3 izoenzimet.<sup>10</sup> A vese proximális tubulusaiban létrejövő reabszorpció főként az NHE3 által mediált, másodlagosan a nátrium-glükóz kotranszporter-2 által. Megjegyzendő, hogy diabetesben mindkét transzporter expressziója fokozott. Több vizsgálatban kimutatták, hogy a GLP-1-receptor aktivációja csökkenti az NHE3-aktivitást proteinkináz-A-függő mechanizmuson keresztül. Részben az NHE3-gátlás okozta natriurézis magyarázhatja a GLP-1-receptoragonisták vérnyomáscsökkentő hatását is.<sup>11</sup>

A glomeruláris filtráció szabályozása összetett, több tényező befolyásolja, mint például a glykaemiás állapot, de a GLP-1 hormon is szerepet játszik benne. A GLP-1-receptoragonisták növelik a pitvari natriuretikus peptid szekrécióját, gátolják a RAS-aktivitást. Lixisenatid, exenatid vagy liraglutid<sup>10</sup> infúziója 2-es típusú cukorbetegségben csökkentették a vizeletnátrium reabszorpcióját, növelték a proximális tubulusban a nátriumexkréciót. A kedvező hemodinamikai hatás nem egyértelműen tisztázott, míg állatkísérletben a liraglutid javuló elektrolit- és folyadékhomeosztasiszt eredményezett, növelte a glomeruláris filtrációs rátát,<sup>12</sup> addig humán vizsgálatokban nem találtak hemodinamikai változást liraglutidkezelés mellett.<sup>13</sup> Egészséges rágcsálókban jelentősen emelte a GFR-t, míg egészséges emberek végzett vizsgálatokban nem volt érdemi hatás. Azonban hyperglykaemiás, hiperfiltráló rágcsálókban és emberekben is csökkentette a GFR-t.<sup>11</sup>

A GLP-1 antioxidáns tulajdonságára utal, hogy genetikailag módosított, GLP-1-szekrécióval nem rendelkező egerekben a GLP-1 hiányában fokozott albuminuria és a mezangiális mátrix növekedése volt észlelhető. Liraglutid alkalmazása ezekben az egerekben lassította a diabeteses vesebetegség progresszióját, csökkentette a mezangiális térfoglalást és a glomeruláris szuperoxid termelődését, emellett növelte a renális NO-képződést.<sup>13</sup>



### 1. ábra. A GLP-1-receptoragonisták potenciális hatásai a vesére

A több támadáspontú diabeteskezelés mellett a GLP-1-RA-k jelentős vércukor-, testsúly- és vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, javítják a dyslipidaemiát, ezáltal indirekt módon segítenek a krónikus vesebetegség megelőzésében, illetve progressziójának lassításában. Direkt hatás révén csökkentik az NHE3 aktivitását a vese proximális tubulusaiban, vazodilatációt okoznak, mérséklik a gyulladós folyamatokat és az oxidatív stresszt.<sup>10</sup>

Patkánykísérletben az exendin-4 csökkentette a gyulladást, a fibrózist, javította a veseműködést és a proteinuriát a vércukorcsökkentéstől függetlenül.<sup>14</sup> A glomeruláris endothelsejteken, podocytákon, mezangiális sejteken is kimutathatók GLP-1-receptorok. A receptorokon keresztül a cAMP-PKA út aktiválása által képes a GLP-1 a reaktív oxigéntermékek csökkentésére, védve a vesét az oxidatív károsodásoktól.<sup>10</sup>

A GLP-1-receptoragonisták potenciális vesehatásait az 1. ábra foglalja össze.

### GLP-1-RA-kal végzett humán klinikai vizsgálatok diabeteses vesebetegségben

A GLP-1-RA-k kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálataiban másodlagos végpontként vesevégepontok is szerepeltek (1. táblázat).

A lixisenatid kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatában, az ELIXA vizsgálatban<sup>15</sup> is elemezték a másodlagos vesevégepontokat, utólag 2018-ban publikálták.<sup>16</sup> Az albumin/kreatinin hányados, a becsült glomeruláris filtrációs ráta százalékos változását vizsgálták az előre meghatározott

betegcsoportokon (normalalbuminuriás, microalbuminuriás, macroalbuminuriás), valamint értékelték az újonnan kialakult macroalbuminuria és a szérumkreatinin megduplázódásáig eltelt időt. Az átlagosan 108 hetes követési idő után a macroalbuminuriás csoportban a lixisenatidkezelés mellett a placebo-csoporthoz viszonyítva szignifikáns javulás volt megfigyelhető az albumin/kreatinin hányados értékében ( $-39,18\%$ , 95%-os CI:  $-68,8 - 9,8$ ;  $p=0,007$ ). A becsült glomeruláris filtráció változásában nem volt érdemi különbség a csoportok között. A kiindulási HbA<sub>1c</sub>-értékekhez és egyéb vesekockázati tényezőkhöz illesztve az eredményeket a lixisenatidkezelés 20%-os relatív kockázat-csökkenést (HR: 0,808, 95%-os CI: 0,66–0,99;  $p=0,0404$ ) eredményezett az újonnan kialakuló macroalbuminuria arányában. A szérumkreatinin duplázódása tekintetében nem volt különbség a két csoport között.

A heti egyszeri alkalmazású exenatid kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatában, az EXSCEL<sup>17</sup> vizsgálatban 14 752 fő 2-es típusú diabeteses vett részt, a betegek 73%-a kardiovaszkuláris betegségben is szenvedett. Másodlagos vesevégepontokként értékelték a glomeruláris filtrációs ráta

változásait és az újonnan megjelenő macroalbuminuriát. Kombinált vesevégpontként (kombinált vesevégpont<sup>1</sup>) határozták meg a becült GFR 40%-os csökkenése mellett a veseótló kezelés szükségességét és a veseeredetű halálozást, míg a kombinált vesevégpont<sup>2</sup>-ben az eddigiek mellett az újonnan kialakult macroalbuminuriát is értékelték. A GFR és a macroalbuminuria tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget a kezelési csoportok között, az összetett vesevégpont<sup>1</sup>-ben sem. A kombinált vesevégpont<sup>2</sup>-ben 15%-os kockázatcsökkenés ( $p=0,027$ ) igazolódott a hosszú hatású exenatid kezelés mellett.

A LIRA-RENAL vizsgálat<sup>18</sup> egy 26 hetes randomizált, placebokontrollált, kettős vak vizsgálat, amelyben 279 fő 2-es típusú, krónikus vesebetegséggel (3. stádium) rendelkező cukorbeteg vett részt. Az aktív ágon liraglutidkezelést alkalmaztak a betegeknek a standard kezelés kiegészítéseként. Nem találtak érdemi különbséget a vesevégpontokban a két ág között, bár a becült glomeruláris filtrációs rátában 2%-os, míg az albumin/kreatinin hányadosban 17%-os kockázatcsökkenés igazolódott a liraglutidágon a placeboághoz viszonyítva.

A LEADER<sup>19</sup> vizsgálatba 9340 fő 2-es típusú cukorbetegot vontak be, 72% kardiovaszkuláris

1. táblázat. A GLP-1-RA-k humán klinikai vizsgálatainak vesevégpontjai

Vizsgálat	Vizsgálati készítmény	Betegjellemezők	Követési idő (év)	Vesevégpont	Vesekimenetel, változás vagy HR (95%-os CI)
ELIXA (n=5633)	Lixisenatid vs. placebo	T2DM+ACS	2,1	$\Delta$ UACR (%)	-1,69 $\pm$ 5,1
		normalalbuminuria: 74%			-21,1 $\pm$ 10,7
		microalbuminuria: 19%			-39,18 $\pm$ 14,97*
		macroalbuminuria: 7%			
EXSCEL (n=14752)	Exenatid vs. placebo	T2DM+CVD	3,2	$\Delta$ eGFR (LSMD)	+0,21 (-0,27-0,70) ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
				Macroalbuminuria	2,2% vs. 2,5%
				Kombinált vesevégpont <sup>1</sup>	0,87 (0,73-1,04)
				Kombinált vesevégpont <sup>2</sup>	0,85 (0,73-0,98)*
LIRA-RENAL (n=279)	Liraglutid vs. placebo	T2DM + CKD 3	0,5	$\Delta$ eGFR	-2%
				$\Delta$ UACR	0,83 (0,62-1,10)
LEADER (n=9340)	Liraglutid vs. placebo	T2DM + CVD/CVD rizikótényezők, CKD 3-4: 24%	3,8	Primer összetett végpont	0,78 (0,67-0,92)*
				Macroalbuminuria	0,74 (0,6-0,91)*
				Kreatininduplázódás	0,89 (0,67-1,19)
				Veseótló kezelés	0,87 (0,61-1,24)
				Veseeredetű halál	1,59 (0,52-4,87)
SUSTAIN-6 (n=3297)	Semaglutid vs. placebo	T2DM + CVD/CVD rizikótényezők	2,1	Új vagy romló nephropathia	0,64 (0,46-0,88)*
				Microalbuminuria	0,54 (0,37-0,77)*
				Kreatininduplázódás	1,28 (0,64-2,58)
				Veseótló kezelés:	0,91 (0,4-2,07)
REWIND (n=9901)	Dulaglutid vs. placebo	T2DM + CVD/CVD rizikótényezők, macroalbuminuria: 7,9%	5,4	Összetett vesevégpont	0,85 (0,77-0,93)*
				Macroalbuminuria	0,77 (0,68-0,87)*
				eGFR >30%-os csökkenés	0,89 (0,78-1,01)
				Veseótló kezelés	0,75 (0,39-1,44)
AWARD-7 (n=577)	Dulaglutid (1,5 mg) vs. insulin glargin	T2DM, CKD 3-4	1,0	dulaglutid $\Delta$ eGFR (LSM)	34 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> *
				dulaglutid $\Delta$ UACR (LSM)	-22,5%
				glargin $\Delta$ eGFR (LSM)	31,3 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
				glargin $\Delta$ UACR (LSM)	-13,0%

Kombinált vesevégpont<sup>1</sup>: becült GFR 40%-os csökkenése, veseótló kezelés szükségessége és a veseeredetű halálozás; kombinált vesevégpont<sup>2</sup>: + újonnan kialakult macroalbuminuria; összetett vesevégpont: macroalbuminuria megjelenése, a becült GFR tartós és legalább 30%-os csökkenése, veseótló kezelés

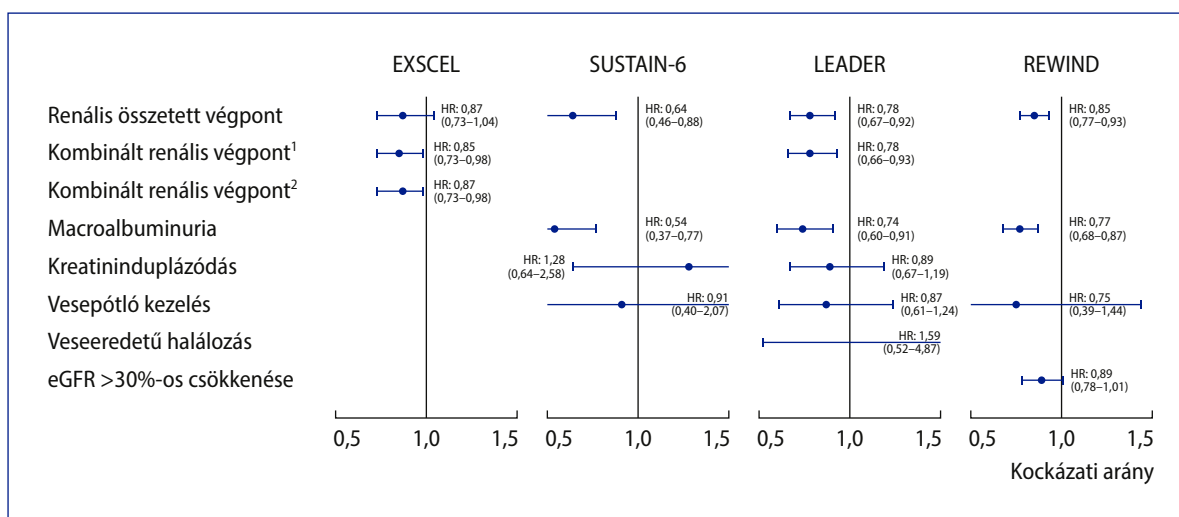
\* szignifikáns eltérés a vizsgálati csoportok között

betegséggel, 24% krónikus vesebetegséggel (CKD 3-4. stádium) és 16% rendelkezett mindkettővel. Az átlag követési idő 3,8 év volt. A vesevégpontok itt is másodlagos, exploratív végpontként szerepeltek. Összetett vesevégpontként az újonnan kialakuló macroalbuminuriát, a szérumkreatinin megduplázódását, a végstádiumú vesebetegség, illetve veseeredetű halálózást értékelték, amiben a liraglutid előnye (HR: 0,78, 95%-os CI: 0,67–0,92;  $p=0,003$ ) igazolódott a standard kezeléssel összehasonlítva. Az eredmény kialakulásában elsősorban a liraglutidkezelés mellett a macroalbuminuria jelentős csökkenése (HR: 0,74, 95%-os CI: 0,6–0,91;  $p=0,004$ ) szerepel. Számszerűen ugyan csökkent a liraglutiddal kezelteknél a szérumkreatinin megduplázódásának, illetve a szükséges vesepótló kezelés aránya, de statisztikai különbség nem volt igazolható.

A SUSTAIN-6<sup>20</sup> a heti egyszer parenterálisan alkalmazott semaglutid kardiovaszkuláris biztonságosságát bizonyító vizsgálat. Ebben 3297 fő 2-es típusú diabeteses került beválasztásra, az átlagos követési idő 2,1 év volt. A vizsgálatban előre meghatározott vesevégpontokat is értékelték, a tartós macroalbuminuria megjelenését, a szérumkreatinin megduplázódását, a GFR

csökkenését (<45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alá), a vesepótló kezelés arányát. Az újonnan kialakult vagy romló nephropatia a semaglutidcsoportban 3,8%-ban, míg a placebo csoportban 6,1%-ban fordult elő (HR: 0,64, 95%-os CI: 0,46–0,88;  $p=0,005$ ). A kedvező eredmény hátterében a macroalbuminuria kialakulásának kisebb száma áll a semaglutidágon (2,5% vs. 4,9%), míg a kreatininduplázódás, illetve a vesepótló kezelés tekintetében nem volt különbség a karok között.

A REWIND,<sup>21,22</sup> a dulaglutid kardiovaszkuláris végpontú vizsgálata bizonyította a dulaglutid előnyét a szív-érrendszeri betegségek tekintetében. A 9901 fő 2-es típusú diabeteses beteg kisebb hányadának volt beválasztáskor már kardiovaszkuláris betegsége, zöme csak kardiovaszkuláris kockázati tényezővel rendelkezett. A medián követési idő 5,4 év volt. A beválasztáskor az átlagos becsült GFR 76,9 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> volt, a betegek 7,9%-a macroalbuminuriával rendelkezett. Az előre meghatározott exploratív összetett vesevégpont a macroalbuminuria megjelenése, a becsült GFR tartós és legalább 30%-os csökkenése, a vesepótló kezelés volt. Az összetett vesevégpontban a dulaglutidágon 15%-os kockázatsökkenést (HR: 0,85, 95%-os CI: 0,77–0,93;  $p=0,0004$ )



## 2. ábra. A GLP-1-RA-kal végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok másodlagos vesevégpontjai

Összetett vesevégpont: macroalbuminuria, szérumkreatinin duplázódása, vesepótló kezelés, veseeredetű halálózás.

Kombinált renális végpont<sup>1</sup>: becsült GFR 40%-os csökkenése, vesepótló kezelés, veseeredetű halálózás. Kombinált renális

végpont<sup>2</sup>: becsült GFR 40%-os csökkenése, vesepótló kezelés, veseeredetű halálózás, macroalbuminuria.

igazoltak a placeboághoz képest. Az újonnan kialakult macroalbuminuria is jelentősen kisebb arányban fordult elő a dulaglutidágon (8,9% vs. 11,3%; HR: 0,77, 95%-os CI: 0,68–0,87;  $p < 0,0001$ ), mint a placeboágon. A GFR-változásokban, illetve a veseptőló kezelés szükségességében nem volt különbség a csoportok között.

A fentiekben leírt klinikai vizsgálatok vesevégpontjainak eredményeit összefoglalva mutatja a 2. ábra. Az ELIXA vizsgálat eredményeit nem tüntettük fel, tekintettel, hogy összetett vesevégpontokat nem értékelték. Másodlagos vesevégpontként csak a vizeletalbumin-ürítés változását vizsgálták.

### **A GLP-1-RA-kal végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok másodlagos vesevégpontjai**

Az AWARD-7 vizsgálatban<sup>23</sup> a dulaglutid- és a glargin inzulin kezelés renális hatásait hasonlították össze mérsékelt vagy súlyos vesebetegséggel rendelkező 577 fő 2-es típusú cukorbetegben. A követési idő átlaga 52 hét volt. A másodlagos végpontok között szerepeltek a vesevégpontok, a becsült GFR változása, az albumin/kreatinin hányados. A vizsgálat végén a dulaglutid mindkét dóziséval kezelt csoportban kisebb volt a becsült GFR csökkenése, összevetve a glarginnal kezelt csoporttal (dulaglutid 1,5 mg: 34,0 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,005$  vs. glargin; dulaglutid 0,75 mg: 33,8 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,009$  vs. glargin). Mindhárom csoportban csökkent az albumin/kreatinin hányados a kiindulási értékhez képest, a kezelési ágak között nem volt szignifikáns különbség. A vizsgálat elején a becsült GFR emelkedését észlelték a macroalbuminuriás csoportban hasonlóan, mint a liraglutid esetében a LEADER vizsgálatban a mérsékelt vagy súlyosan károsodott vesefunkciójú egyéneknél. Ez az akut GFR-emelkedés teoretikusan a glomeruláris filtrációs nyomás emelkedésére utal, ami a későbbiekben gyorsabb vesefunkció-romlással jár. Azonban nem találtak különbséget a vesefunkció-romlás görbéjében a kontrollhoz viszonyítva.

A másodlagos vesevégpontok azért kerültek meghatározásra a kardiovaszkuláris végpontok mellett, hogy bizonyítani lehessen: a GLP-1-receptoragonisták biztonságosak a veseműködésre hosszabb távú alkalmazás mellett is. Az eddigi vizsgálatok

mindegyikében igazolódott is a biztonságosságuk, akut vesekárosodás nem alakult ki gyakrabban, mint a placebo mellett, és a krónikus vesebetegség kimenetelét sem rontották. Sőt, a vizsgálatok eredményeit látva a GLP-1-RA-kezelés előnyt mutat az eddigi vesevégpontú vizsgálatok másodlagos végpontjai többségében, elsősorban az albuminuria tekintetében és másodlagosan a kombinált vesevégpontokban. A GLP-1-RA-k alkalmazása kapcsán külön előnyt jelent, hogy egyes képviselőik, szemben a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlókkal, alacsony eGFR esetén (15 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-ig) is alkalmazhatók.

A Kristensen és munkatársai<sup>24</sup> által 2019-ben publikált metaanalízisben a GLP-1-RA-k kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatait elemezték, amelyben a kardiovaszkuláris végpontok mellett a vesevégpontot is értékelték az ELIXA, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND eredményei alapján. A HARMONY és PIONEER-6 vizsgálat nem került a metaanalízisbe a veseadatok hiánya miatt. A GLP-1-RA-kezelés javította a vesekimenetelt (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,78–0,89;  $p < 0,001$ ), ami az újonnan kialakult macroalbuminuriát, a becsült glomeruláris filtrációs ráta csökkenését vagy a szérumkreatinin növekedését, a végstádiumú vesebetegség kialakulását és a veseeredetű halálozást tartalmazta. Az összetett vesevégpontban észlelt kedvező eredmény fő oka az albuminuria csökkenése volt,<sup>24</sup> ahogy azt már láthattuk a LEADER, SUSTAIN-6 és REWIND vizsgálatokban is.

Statisztikai szempontból ezek a másodlagos végpontok ugyan nem bizonyító erejűek, de a kedvező, renoprotektív hatás több vizsgálatban is látható, így feltételezhető, hogy a már folyamatban lévő, elsődlegesen vesevégpontú vizsgálatok bizonyítják majd a tapasztalható előnyös hatást. Az első, elsődleges vesevégpontú klinikai vizsgálat a GLP-1-receptoragonisták között a semaglutiddal végzett FLOW vizsgálat. A 2019-ben indult multicentrikus randomizált, kettős vak, placebokontrollált klinikai vizsgálatban több magyar diabetológiai centrum is részt vesz. Tervezetten 3160 fő krónikus vesebetegséggel rendelkező 2-es típusú cukorbeteg kerül beválasztásra, egyik ágon a standard kezelés mellett heti egyszeri parenterális semaglutidkezelésben részesülnek a betegek, míg a másik ágon placebokezelést kapnak a standard kezelés mellé. A vizsgálat jelenleg a betegbeválasztási fázis

lezárásának közelében van. A vizsgálat időtartama eseményvezérelt, az eredményre előre becsülve 2024-ig kell várunk.

### Következtetések

A 2-es típusú diabetes szövődeményeként jelentkező mikro- és makrovaszkuláris elváltozások felelősek a cukorbeteg halálzásának jelentős részéért. A szövődemények kialakulásában a rossz glykaemiás állapot mellett számos kockázati tényező játszik szerepet. A holisztikus szemléletű diabeteskezelés hatására javultak a cukorbeteg életkilátásai, de még így is magas maradt a reziduális kardiovaszkuláris kockázatuk a nem diabeteses egyénekhez viszonyítva. A kialakuló szív-érrendszeri betegségek és a diabeteses vesebetegség között szoros összefüggés látható. Közös patofiziológiai folyamatok állnak a háttérben, amelyek az érrendszerben az endotheldiszfunkción keresztül kiterjedt atherosclerosisra, míg a vesében a proteinurián, a glomeruláris és tubuláris károsodáson keresztül krónikus vesebetegséghez vezetnek. A két folyamat párhuzamosan halad, így érthető, hogy a krónikus vesebetegség kialakulása mellett magasabb a kardiovaszkuláris események kockázata, amit maga a vesebetegség még

tovább fokoz. Egyúttal ez azt is magyarázza, hogy a kóros albuminürítés miért kitüntetett kockázati tényezője a kardiovaszkuláris betegségeknek. Az újabb antidiabetikumcsoport, a GLP-1-RA-k először is erős vércukorcsökkentő hatással rendelkeznek, másodsorban számos kardiovaszkuláris kockázati tényezőt kedvezően befolyásolnak, harmadsorban a kardiovaszkuláris végpontú klinikai vizsgálataik kedvező szív-érrendszeri kimenetelt igazoltak. Állatkísérletes modellekben és humán klinikai vizsgálatokban is igazolták, hogy nemcsak indirekt, hanem direkt úton is javítják a szív-érrendszeri szövődemények hátterében zajló kórfolyamatokat. A GLP-1-receptoragonisták kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatainak másodlagos vagy exploratív vesevégepontjai alapján is kedvező hatás látszik. A vizsgálatok metaanalízise összetett vesevégepontként 17%-os relatív kockázat-csökkenést mutatott, amit elsősorban az albuminuria javulása eredményezett. Tekintettel, hogy az albuminuria csak köztes jelzője a vesebetegségnek és nem kemény végpont, így további, elsődlegesen a vesevégepontokra tervezett klinikai vizsgálatok szükségesek, bizonyítandó a GLP-1-receptoragonisták kedvező vesevédő hatását. Folyamatban van az első primeren vesevégepontú GLP-1-RA-val végzett klinikai vizsgálat, a FLOW vizsgálat, amelynek eredménye 2024-ben várható.

### Irodalom

- Csiky B, Wittmann I: Diabeteses nephropathia – a patogenezis és a kezelés módosult hangsúlyai. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19: 287-297.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR: Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(12): 2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245
- Gregg EW, Williams DE, Geiss L: Changes in diabetes-related complications in the United States. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 286-287. DOI: 10.1056/NEJMc1406009
- Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440340025002
- Stehouwer CDA, Henry RMA, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM: Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: Further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction – The Hoorn Study. *Kidney Int* 2004; 66(Suppl 92): S42-S44. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.09211.x
- Stehouwer CDA: Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: State of the art and potential significance for non-diabetic renal disease [Editorial]. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 778-781. DOI: 10.1093/ndt/gfh015
- Stehouwer CDA, Smulders YM: Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-2111. DOI: 10.1681/ASN.2005121288
- Sélléy E, Kun S, Szijártó 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
- Yin WL, Bain SC, Min T: The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal outcomes in type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2020; 11: 835-844. DOI: 10.1007/s13300-020-00798-x
- Skov J: Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 197-207. DOI: 10.1007/s11154-014-9287-7
- Zhou X, Huang C, Lao J, Poci A, Forrest G, Price O, et al.: Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 29. DOI: 10.1186/s12933-015-0194-3
- Fujita H, Morii T, Fujishima M, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, et al.: The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014; 85(3): 579-589. DOI: 10.1038/ki.2013.427
- Reed J, Bain SC, Kanamarlapudi V: Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Research* 2020; 9(F1000 Faculty Rev): 239. DOI: 10.12688/f1000research.20602.1



15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al.; ELIXA Investigators: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
16. Muskiet MHA, Tonnejck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, et al.: Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 859-869. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7
17. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
18. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al.: Efficacy and safety of liraglutide vs. placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 222-230. DOI: 10.2337/dc14-2883
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
22. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, 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
23. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al.: Dulaglutide vs. insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9
24. Kristensen SL, Rohrt 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