

Az SGLT-2-gátlók antiateroszklerotikus és antiinflammatorikus hatásai

Káplár Miklós dr.¹

¹ Debreceni Egyetem Klinikai Központ, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Anyagcserebetegségek Tanszék

Kulcsszavak

- ateroszklerózis
- diabetes mellitus
- gyulladás
- SGLT-2-gátló-kezelés

Összefoglalás

Annak ellenére, hogy az ateroszklerózis kockázata az elmúlt néhány évtizedben fokozatosan csökkent, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedőket továbbra is jelentős mértékben érintik az ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegségek (ASCVD). Ez a tény szükségessé teszi az ASCVD korai és hatékony kezelését, illetve megelőzését, mely célok elérése az ateroszklerózis kialakulásának multifaktoriális jellege alapján a holisztikus szemléletű kezeléstől remélhető. Az újabb típusú antihiperглиkémias gyógyszerek szerepe a kardiovaszkuláris betegségek kockázatának csökkentésében az elmúlt években felértékelődött. Az SGLT-2-gátlókkal és a GLP-1-receptoragonistákkal végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok igazolták, hogy ezen készítmények pleiotróp hatásuk révén a cukorháztartás rendezésén túl jelentős fokú kardiovaszkuláris kockázatcsökkentő hatással rendelkeznek. Mai felfogásunk szerint az ateroszklerózis kialakulásában a hagyományos kockázati tényezők mellett az alacsony fokú gyulladásnak alapvető szerepe van. Az eddig végzett preklinikai és klinikai vizsgálatok az SGLT-2-gátló és GLP-1-receptoragonista készítmények antiateroszklerotikus és antiinflammatorikus hatására utalnak.

A szerző irodalmi adatok alapján az SGLT-2-gátlók ateroszklerotikus és gyulladásos folyamatokra kifejtett hatását tekinti át.

Key words

- atherosclerosis
- diabetes mellitus
- inflammation
- SGLT-2-inhibitor treatment

Anti-atherosclerotic and anti-inflammatory effects of SGLT2 inhibitors

Although the risk of atherosclerosis has gradually decreased over the past few decades, people with type 2 diabetes mellitus are still significantly affected by atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). This fact makes early and effective treatment and prevention of ASCVD necessary. The development of atherosclerosis is multifactorial, and accordingly, effective treatment and prevention can be expected from a holistic approach. The role of newer types of antihyperglycemic drugs in reducing the risk of cardiovascular diseases has been appreciated in recent years. Cardiovascular outcome studies conducted with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists have proven that these preparations have a significant cardiovascular risk-reducing effect in addition to regulating glucose balance due to their pleiotropic effect. According to our current knowledge, in addition to traditional risk factors, low-grade inflammation plays a fundamental role in the development of atherosclerosis. The preclinical and clinical studies conducted so far indicate the antiatherosclerotic and antiinflammatory effect of SGLT-2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist preparations.

The author reviews the effect of SGLT-2 inhibitors on atherosclerotic and inflammatory processes based on literature data.

A mozgásszegény életmód és a kalóriadús táplálkozás következtében a jóléti társadalmakban az elhízás és a hozzá társuló metabolikus betegségek aránya egyre emelkedik. Mind az elhízás, mind a döntően ennek talaján kialakuló 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) nagymértékben fokozza a kardiovaszkuláris (CV – cardiovascular) betegségek kialakulásának kockázatát, melyeket világszerte a fő halálokokoki tényezők közé sorolnak.¹ Az ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegségek (ASCVD) és a szívelégtelenség a kardiovaszkuláris betegségek különböző megnyilvánulási formái. Az ASCVD a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálások kétharmadáért felelős világszerte. A 2-es típusú cukorbetegség körülbelül egyharmada szenved CV betegségben, és 10-ből 9-esetben a betegség ateroszklerotikus jellegű.² Az ASCVD a koszorúereket, a nyaki nagy ütőereket és a perifériás artériás rendszert érinti, ami angina pectoris, akut koronária-szindrómát, szívizom-infarktust, stroke-ot, illetve perifériás artériás keringési elégtelenséget okozhat. Az érlemezésű cukorbetegségben jellemzően fiatalabb életkorban

kezdődik, súlyosabban és multiplex formában zajlik, mint nem cukorbetegségben.²

Évtizedekkel ezelőtt a hiperlipidémiát és a magas vérnyomást tekintették az arteria coronaria betegség (CAD – coronary artery disease) vezető kockázati tényezőinek és ennek megfelelően a koleszterinszint-csökkentő, valamint vérnyomáscsökkentő kezeléstől várták annak hatékonyan mérséklését. Az eredmények azonban nem a várokozásnak megfelelően alakultak, sőt ehelyett a XX. század végére világszerte emelkedett a szív- és érrendszeri eredetű halálások száma. Ezen tényekből kiindulva, a fokozott reziduális oxidatív és gyulladásos kockázatok alapján az ateroszklerózis kialakulását újragondolva, jelenleg a gyulladást tartjuk a CAD és az ateroszklerotikus események kulcsfontosságú tényezőjének.³

Mai felfogásunk szerint az ateroszklerózis olyan progresszív, krónikus gyulladásos betegség, melynek kialakulásában a fokozott oxidatív stressznek, egyes immunkomponenseknek van szerepük és a lipidek, a vér és az érfal egyes alkotóelemeinek, valamint a kalciumnak az artériafal intima-media rétegeibe való

lerakódását/felhalmozódását jelenti. Az aterogenezis egy kontinuum, amely az endotélium aktiválódásával és diszfunkciójával kezdődik és a stabil, illetve instabil plakkok képződése felé halad.²

Az érlelmeszesedés kialakulását a szervezetben zajló oxidatív és gyulladásos folyamatok mellett természetesen erőteljesen befolyásolják a genetikai adottságok és fontosak a módosítható, valamint nem módosítható kockázati tényezők, mint az életkor, a nem, a dohányzás, az egészségtelen táplálkozás, a fizikai inaktivitás, a diszlipidémia, a diabetes mellitus, a magas vérnyomás és az elhízás, melyek mind hozzájárulnak az ateroszklerózis kialakulásához, közülük több a gyulladásos folyamatok generálásával, illetve fenntartásával.⁴

AZ ATEROSZKLERÓZIS KIALAKULÁSA DIABÉTESZBEN, A GYULLADÁS ÉS AZ OXIDATÍV STRESSZ SZEREPE

Az ateroszklerotikus plakkok kifejlődése hat szakaszra bontható: a plakkok kialakulása előtti három, valamint a plakk-képződés további három szakaszára.³

A hiperglikémia negatív hatásai első vonalban és nagyobb mértékben az endotélsejteket érintik, mivel az emelkedett vércukorszint az endotéliumra közvetlenül hat.⁵ Az ateroszklerózis I. stádiumában, a folyamat korai fázisában a hiperglikémia az egyéb kóros ingerekkel, mint magas vérnyomás, hiperlipidémia, fokozott nyírófeszültség, emelkedett CRP- és TNF- α -szintek endotél-diszfunkciót eredményeznek. Az endotélsejtek aktivitása fokozódik, ennek eredményeként permeabilitásuk megnő, citokintermelésük kóros mértékben fokozódik és kóros irányba tolódik, ezek együttesen krónikus gyulladásos állapotot eredményeznek.⁶ Egyidejűleg a mitokondriumok bioenergetikai folyamatai megváltoznak és fokozott mértékben termelnek reaktív oxigéngyököket (ROS), ami megnövekedett oxidatív stresszt eredményez. Hatásukra „monocitatororzás” zajlik, az összegyűlt monociták pedig eleinte lazán, majd erősen az érfal endotéliumrétegéhez tapadnak.³

A II. stádiumban az aktivált endotélsejtek az oxidációra és glikációra hajlamos LDL-t felveszik, és az intimában csapdába ejtik. Az LDL oxidálódik, módosult lipoproteinné, oxidált LDL-lé (ox-LDL) alakul, ami

az endotél-diszfunkciót tovább fokozza. A folyamatot különböző kemotaktikus faktorok és sejtadhéziós molekulák (VCAM, ICAM) megjelenése kíséri.³

A III. stádiumban a gyulladásos kaszkád aktivitása és az endotélium permeabilitása fokozódik, ami lehetővé teszi a monociták számára, hogy a vérlemezkékkel, T-limfocitákkal és dendritikus sejtekkel együtt behatoljanak az arteria intima rétegébe.⁴ A monociták érfalba vándorlását a reaktív oxigéngyökök is serkentik. A monociták makrofágokká transzformálódnak, felveszik a módosult lipoproteineket, és habos sejtekké alakulnak (foam cell), melyek a korai léziót, a „fatty streak”-et hozzák létre. Ebben a stádiumban az érfal simaizomsejtjeinek koleszterin-felvétele is megfigyelhető. A vaszkuláris simaizomsejtek reaktív oxigéngyökök hatására felszínükön scavenger receptorokat expresszálnak és ezeken keresztül lipidfelvételük és habos sejtekké alakulásuk fokozódik.⁴

Az ox-LDL hatására úgynevezett károsodással összefüggő molekuláris mintázatok (damage-associated molecular patterns – DAMP) jelennek meg, amelyek a Toll-like receptorokon keresztül (TLR) a veleszületett immunválaszt (innate immunity) aktiválják, ami a B- és T-limfociták aktivitásának fokozódásához vezet. Az ox-LDL felhalmozódása az endotélsejtekben fokozza az adhézión és gyulladásos molekulák expresszióját, ami további monocita- és leukocitatororzást provokál.⁴

Az ateroszklerózis korai, valamint a habos sejtek és a fatty-streak kialakulásának fázisában számos gyulladásos citokin vesz részt, mint IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α , MCP-1, komplementfaktorok (C3, C4, C9), leukocitaaktivátorok, granulocita-kolóniastimuláló faktor, IL-1-receptor és IRF-1.

Az erek belső felszínét borító endotélium különféle vazóaktív molekulák, köztük nitrogén-monoxid (NO), proszttaglandinok, trombin és bradikinin kiválasztásával szabályozza az értónust, valamint antitrombotikus felszínt biztosít. Az NO alapvető fontosságú az egész szervezet értónusának szabályozásában. Gátolja a leukociták adhéziónját, a vérlemezke-aggregációt és fenntartja a simaizomsejtek nyugalmi (nem proliferatív) állapotát, továbbá számos gyulladásos és adhézións molekula hatását szabályozza azáltal, hogy gátolja a nukleáris faktor- κ B-t (NF- κ B). Az angiotenzin II (Ang-II) és az endotelin-1 (ET-1) az NO-val ellentétes hatású az értónus szabályozásában.

Az ET-1 fokozza a szerotonin, a noradrenalin és az Ang-II vazostimuláló hatását, aktiválja a leukocitákat, valamint a vérlemezke-aggregációt.³

Az oxidatív és gyulladásos folyamatok jelentősen csökkentik az NO termelődését, ami az endotél-diszfunkció fokozódásához és az értónus progresszív romlásához vezet.

Az intermediate lézió kialakulásában a koleszterin-kristályok képződésének, az aktív kalcifikációnak, sejtproliferációnak és -migrációnak, akut fázis molekulák termelődésének, valamint intra- és extracelluláris lipid-felhalmozódásnak van szerepe. Ezen folyamatok szabályozásában számos citokin vesz részt, mint a VCAM-1, ICAM-1, E- és P-szelektin, E-, P- és N-kadherin, nektin, integrinek és kemokinek.

Az aktivált makrofágok tekintetében nagyon jelentős az M1 és M2 típusú makrofágok arányának megváltozása. Az M1 típusú makrofágok a Toll-like receptor ligandumok, interferonok, lipopoliszacharidok és lipoproteinek hatására aktiválódnak és a gyulladást stimuláló citokineket termelnek, mint IL-1 β , IL-6, IL 18 és TNF- α , melyek révén az M1 típusú makrofágok jelentős hatást gyakorolnak a krónikus gyulladás fenntartására, a habos sejtek képződésére, valamint a plakkok kialakulására és progressziójára.⁷

Ezzel szemben az IL-4 és IL-13 hatásra kialakuló M2 típusú makrofágok antiinflammatorikus tulajdonságokkal rendelkeznek, gyulladásgátló faktorokat termelnek, mint IL-1-receptor-agonista, transzformáló növekedési faktor béta (TGF- β) és IL-10. Következésképpen az M1/M2 makrofágok aránya jelentősen befolyásolja a plakkok kialakulását, azok progresszióját, vagy ellenkezőleg, regresszióját segítik elő.⁷

Az aterogenezis folyamatában a sejtek öregedése is hozzájárul a gyulladás és az endotél-diszfunkció fenntartásához. Az öregedést kiváltó stressz számos kardiovaszkuláris kockázati tényező eredménye lehet. Az öregedő sejtek specifikus, öregedéssel összefüggő szekréciós fenotípust mutatnak (senescence-associated secretory phenotype – SASP), amely gyulladásos citokinekből, kemokinekből, növekedési faktorokból és proteázokból áll. Az öregedő sejtek felhalmozódása fokozatosan krónikus, alacsony fokú gyulladást okoz, amit „inflammaging”-nek neveznek⁸ Az öregedő endotélsejtek permeabilitása fokozódik, NO-termelésük pedig csökken, ami

az endotél-diszfunkció fenntartásához, illetve progressziójához járul hozzá. Az öregedő vaszkuláris simaizomsejteket csökkenő proliferációs és fokozott apoptózissal való hajlam jellemzi, ebből adódóan az öregedő sejtek felhalmozódása az ateroszklerotikus léziókban elősegíti a plakk progresszióját.⁹

A IV. stádiumban a simaizomsejtek bejutnak az intimába és fibrózus sapka képződéséhez vezetnek. A simaizomsejtek extracelluláris mátrix komponenseket termelnek, amelyek hozzájárulnak a plakk megvastagodásához és az ér lumenében a progresszív növekedéshez. A makrofágok és a simaizomsejtek apoptózisa a lipidek felhalmozódásának kíséretében egy központi, lipidben gazdag magot eredményez. Az érlumen beszűkülése az érlemezsedés ezen stádiumában kezdődik, és ezzel párhuzamosan a ruptura és akardiovaszkuláris mortalitás kockázata is fokozódik.¹⁰

Az extracelluláris mátrix felszaporodása, koleszterin-kristályok és masszív meszes magok képződése jelzi az V. stádiumba való előrehaladást, ekkor a plakk egy központi lipidmagból és fibrózus burokból áll.¹¹ Az ateróma, majd a fibrózus plakkok kialakulását elsődlegesen az IL-18, ox-LDL, lipoprotein-asszociált foszfolipáz A-2, MCP-1, mieloperoxidáz, metalloproteináz, glutation-peroxidáz befolyásolják.

Felépítésük és viselkedésük alapján kétféle plakkot különböztetünk meg.

- A stabil plakkok vastag fibrózus burokkal rendelkeznek és megfelelő életmóddal és/vagy gyógyszeres kezeléssel a stabil állapot jó eséllyel fenntartható, akár regresszió is elérhető. A kezelés elmaradása a folyamat progressziójának kockázatát növeli, és érelzáródás következhet be.
- A vulnerábilis vagy instabil plakkok makrofágokban gazdagok, szerkezetüket tömeges lipidmag és vékony fibrózus burok jellemzi, és nagyobb valószínűséggel következik be ruptura és következményes érelzáródás.¹² Utóbbi folyamat a plakk-képződés VI. stádiumát, a komplikált plakk kialakulását jelenti, melyet a fibrózus sapka meggyengülése, túlzott citokinfelszabadulás, endotélsejt-károsodás és nekrosis jellemez. A proinflammatorikus citokinek, mint az IL-1, IL-6, az interferon-gamma, a metalloproteáz-2 és -9 (MMP-2, MMP-9), valamint a metalloproteináz-inhibitorok (TIMP-1, TIMP-2) felelősek a plakk

erózióért/ruptúráért. Konkrétan, az IL-6 döntő szerepet játszik a gyulladásos folyamat akut fázisa során a protrombotikus állapot létrejöttében a PAI-1 pozitív, valamint az antitrombin és a protein S negatív szabályozása révén. Ezen túlmenően az IL-6 fokozza az adhéziós molekulák termelődését az endotélsejtekben és növeli az érpermeabilitást, fokozza a sejt-diszfunkciót.¹³

A vázoltak szerint a gyulladásos és oxidatív folyamatok erőteljes hatást gyakorolnak az ateroszklerózis kialakulására és progressziójára annak kezdeti lépéseitől egészen a plakkruptúráig.

ELHÍZÁS – DIABÉTESZ – GYULLADÁS ÉS ATEROSZKLERÓZIS KAPCSOLATA

A jelen ismereteink szerint az elhízás, a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes mellitus szorosan összefüggő kóros állapotok, melyek közötti fontos összekötő kapocs a krónikus, alacsony fokú gyulladás. Az elhízás okozta gyulladásos folyamatoknak kulcsfontosságú eleme a zsírszövet. A kiterjedt zsigeri fehér zsírszövet nem pusztán mint hatalmas lipidraktár fontos, hanem a gyulladást elősegítő adipokinek fő forrása is. A zsírszövet felépítésében különböző immunsejtek is részt vesznek, a legfontosabbak a makrofágok, neutrofil és eozinofil granulociták és limfociták, amelyek gyulladásgátló és serkentő faktorokat egyaránt termelnek. Ezen túlmenően a gyorsan növekvő zsírszövetben fellépő hipoxia fokozott makrofág-infiltrációt eredményez, amit viszont fenotípusátalakulás is kísér, az antiinflammatorikus citokineket elválasztó M2 forma helyett a proinflammatorikus citokineket termelő M1 fenotípusú sejtek válnak dominánssá.¹

A NOD-like receptor protein-3 (NLRP-3) a gyulladásos folyamatokban központi szerepet játszó inflammaszóma fontos alkotóeleme. Aktiválódását követően fokozza az erőteljes gyulladásos hatású IL-1 β és IL-6 termelődését, valamint serkenti a piroptozist (gyulladás indukálta programozott sejthalál).¹⁴ A sejtek és szövetek szintjén érvényesülő negatív hatásokra (pl. kardiovaszkuláris kockázati tényezők) adott szabályozott gyulladásos válasz előnyös lehet a sejtek és a szövetek károsodásainak gyógyulása szempontjából, az NLRP-3 túlzott aktiválódása és a következményes fokozott piroptózis azonban

kedvezőtlené válhat. A kulcsfontosságú kardiovaszkuláris kockázati tényezők és az NLRP-3 aktivitása között szoros kapcsolat áll fenn. A hiperlipidémia, a hiperglikémia, a magas vérnyomás és az elhízás az NLRP-3 aktivitását fokozzák, ami a gyulladásos folyamatok különböző szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában betöltött szerepére utal.¹⁴ Az elhízottakban és nagyobb mértékben a cukorbetegekben fennálló fokozott oxidatív stressz szintén növeli az NLRP-3-aktivitást. Különösen T2DM-ben az aktív gyulladás, a sejtpusztulás és -regeneráció egyidejűleg zajló folyamatok, melyek a fokozott oxidatív stresszt és az immunrendszer aktivációját okozzák. Elsősorban a makrofágok és a limfociták aktiválódnak és a gyulladást elősegítő citokinek termelése krónikusan fokozottá válik.¹⁵

A zsírszövetből felszabaduló és a szisztémás keringésbe jutó szabad zsírsavak (FFA) is részesei a gyulladásos folyamatok kialakulásának és fenntartásának. A zsírsavak ugyanis a zsír-, máj- és izomszövet sejtjein lévő Toll-like receptorokhoz kötődnek és a kinázok láncolatát aktiválják (c-Jun N-terminális kináz, I κ B-kináz, protein-kináz-R). Ezen kinázok közvetítik az inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS-1) szerinfoszforilációját, ami inzulinrezisztenciát eredményez, továbbá aktiválják a gyulladásos transzkripciós faktorokat, mint az NF- κ B, aktivátor protein-1 (AP-1) és interferonszabályozó faktor (IRF).¹⁶ Az emelkedett FFA-szint az 5'-adenozin-monofoszfát aktiválta protein-kináz (AMPK) aktivitásának csökkentésével hozzájárul az NLRP-3 aktivitásának fokozódásához.

A gyulladásos mediátorok fokozott termelődése többféle útvonalon valósul meg, melyek egymást erősítve és az immunológiai reakciókkal is összekapcsolódva negatív hatást gyakorolnak a kardiovaszkuláris rendszerre. A vázolt folyamatok végsősoron a gyulladás, az érlemezsedés és a szív-érrendszeri betegségek szoros összefüggésére utalnak, mely valószínűleg a gyulladás és az oxidatív stressz közötti szoros kölcsönhatáson alapszik.³

DIABÉTESZ KEZELÉSE ÉS ATEROSZKLERÓZIS

Az ateroszklerózis kialakulása cukorbetegekben és nem cukorbetegekben egyaránt számos tényező együttes hatásának eredménye, és ennek megfelelően mind a megelőzést, mind a folyamat progressziójának lassítását

leghatékonyabban a holisztikus szemléletű kezelés biztosítja.²

T2DM-ben szenvedő betegek kapcsán a hiperglikémia mérséklése jelentette a kezdeti terápiás célt a CV kockázat csökkentésére. Ezzel a megközelítéssel több mint 20 évvel ezelőtt a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) foglalkozott. A vizsgálatba olyan újonnan diagnosztizált T2DM betegeket vontak be, akik kórelőzményében nem szerepelt CV esemény. Az intenzív kezelési ágon a 7,0%-os HbA_{1c} elérése a szívinfarktus kockázatának 16%-os csökkenésével járt, ami jelentős volt, bár nem érte el a statisztikai szignifikanciát, annak határán mozgott ($p=0,052$).¹⁷ Az újabb vizsgálatokban még szigorúbb glikémiás kontroll elérését tűzték ki célul, azonban a jóval 7% alatti átlagos HbA_{1c}-szint elérése sem eredményezett nyilvánvaló CV előnyt. Az eredmények arra utaltak, hogy a krónikus hiperglikémia kezelése az aterogenezishez hozzájáruló számos tényező összefüggésében valószínűleg nem nyújt jelentős védelmet. Ezt a nézetet támasztották alá a Steno-2 vizsgálat eredményei is.¹⁸ T2DM-es betegekben a vércukorszint, a vérnyomás és a hiperlipidémia kezelése mellett trombocitagátló készítményt is alkalmaztak. A komplex kezelés a kardiovaszkuláris betegségek vonatkozásában 53%-os relatív kockázat-csökkentést eredményezett az átlagos 7,8 éves követési idő alatt. A későbbi elemzések kimutatták, hogy a glikémiás kontroll csak minimálisan járult hozzá a kockázatcsökkentéshez a vérnyomás megfelelő kezelésének és az LDL-koleszterin-szint csökkentésének védő hatásához képest.

Fontos figyelembe venni, hogy a kezdetben végzett kardiovaszkuláris kimenetelű vizsgálatokban többnyire hipoglikemizáló készítményeket alkalmaztak és hosszas elemzés során megállapították, hogy az ACCORD vizsgálatban észlelt megnövekedett mortalitást a hipoglikémia okozta. Több, az ACCORD, ADVANCE és VADT adatait is feldolgozó metaanalízis megerősítette a vércukorkontroll és CV betegség közötti lineáris összefüggést. Ez azt jelenti, hogy önmagában az alacsonyabb HbA_{1c} és vércukorértékek hipoglikémia előfordulása nélkül kedvezőek a CV kockázat szempontjából, vagyis a nem hipoglikemizáló gyógyszerek alkalmazásával kedvezőbb glikémiás kontroll (alacsonyabb HbA_{1c}-érték) elérésére törekedhetünk.¹⁹

Az utóbbi években kifejlesztett új gyógyszerek, a GLP-1-RA-k és az SGLT-2-gátlók megfelelnek ezen feltételnek, és

a velük folytatott CVOT-ok tanúsága szerint a CV kockázat eddig nem látott mértékű csökkentését mutatták, a vércukorszint csökkentése alapján várható mértéket meghaladó módon mérsékeltek a CV kockázatot.

Felmerülő kérdés, hogy a kiemelkedő pozitív CV hatások milyen úton valósulnak meg?

SGLT-2-GÁTLÁS HATÁSA A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐKRE

Az SGLT-2-gátlók közepes-erőteljes vércukorszint-csökkentő hatással rendelkeznek, hatásuk a vesefunkció beszűkülésével folyamatosan mérséklődik. A HbA_{1c} értékét körülbelül 0,8%-kal képesek mérsékelni.

Az SGLT-2-gátlók vérnyomásra gyakorolt kedvező hatása a vesefunkció beszűkülésével kevésbé csökken. Ezt a hatást egy közelmúltban publikált nagy metaanalízis megerősítette. Tíz, összesen 67526 T2DM-beteget felölelő CVOT eredményeit ismertették. A 2,5 éves medián követési idő alatt a szisztolés vérnyomás átlagos csökkenése 2,9 (2,5–3,4) Hgmm volt. A szisztolés vérnyomás minden 5 Hgmm-es csökkenése a mortalitás (HR: 0,77, 95%-os CI: 0,65–0,90), a súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE) (HR: 0,81, 95%-os CI: 0,74–0,89), a kardiovaszkuláris halálozás (HR: 0,72, 95%-os CI: 0,59–0,88), a szívizominfarktus (HR: 0,82, 95%-os CI: 0,71–0,95), a szívelégtelenség (HR: 0,49, 95%-os CI: 0,42–0,57) és a veseelégtelenség (HR: 0,46, 95%-os CI: 0,38–0,55) kockázatának szignifikáns csökkenésével jár.^{2,20} Fontos szempont, hogy a vérnyomáscsökkentést nem követi a pulzusszám növekedése, illetve az ortosztázis kockázata sem fokozódik, utóbbi az autonóm neuropátiában szenvedő betegek esetében különösen fontos.²¹

Az SGLT-2-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását a testsúly egyidejű mérsékelt csökkentése is segíti. Számos metaanalízis eredménye alapján a testsúlycsökkenés a tanulmányok időtartamától függően 0,591 kg (95%-os CI: 0,663–0,519) és 2,1 kg (95%-os CI: 2,3–2,0) között mozgott.²² Az SGLT-2-gátlók a zsigeri zsírszövet (SD: 1,42; 95%-os CI: 2,02–0,82) és a szubkután zsírszövet (SD: 1,21; 95%-os CI: 1,99–0,42) tömegét, a máj zsírtartalmát (SD: 0,70, 95%-os CI: 1,20–0,20) és az epikardiális zsírszövet mennyiségét (SD: 0,03; 95%-os CI: 0,52–0,58) is

csökkentették.²³ A testtömegcsökkenés hosszabb kezelési idő (16–40 hét) alatt kifejezettebb volt, ami arra utal, hogy bár kismérvű, de tartós hatásról van szó. Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease; újabban MAFLD – metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) és elhízott fiatal betegek eseteiben a testsúly csökkenése szintén erőteljesebb volt. NAFLD-ben szenvedő betegeknél az SGLT-2-gátlás a májfibrózis markereiben is javulást eredményezett (májmerevség, szérumferritin és IV-es típusú kollagén 7s, valamint FIB-4 index).²⁴

Az SGLT-2-gátlók lipidprofilra gyakorolt hatása elmentmondásosabb. 48 randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízise szerint az SGLT-2-gátló-kezelés az összkoleszterin, az LDL-koleszterin, a HDL-koleszterin és a non-HDL-koleszterin szintjének mérsékelte, de szignifikáns emelkedésével, míg a trigliceridszint szignifikáns csökkenésével járt együtt és nem volt jelentős változás az LDL/HDL arányban.²⁵

Végül a jól dokumentált és a veseműködés minden stádiumában érvényesülő vesevédő hatás szintén hozzájárul a CV kockázat csökkenéséhez. A vesefunkció és a CV kockázat megítélése szempontjából fontos, hogy az eGFR csökkenése és a fokozott albuminürítés független CV kockázati tényezők.

SGLT-2-GÁTLÁS HATÁSA AZ ATEROSZKLERÓZIS KIALAKULÁSÁRA

A preklinikai vizsgálatok szerint az SGLT-2-gátlás csökkenti az endotél-diszfunkciót. Az empagliflozin javítja az endotél-függő relaxációt streptozotocin indukálta diabéteszes patkányokban és helyreállítja az endotél-funkciót db/db egerekben. Diabéteszes ApoE^{-/-} egerekben az empagliflozin mérsékli az endotél-diszfunkciót és az ateroszeneszt azáltal, hogy csökkenti a CD68, a MCP-1 és a NADPH-oxidáz alegységeinek RNS-expresszióját a makrofágokban. Ezenkívül az empagliflozin helyreállította az endotélium glikokalixának integritását, amely az endotélhomeosztázis másik kritikus komponense. A dapagliflozin endotél-funkcióra gyakorolt pozitív hatásáról is beszámoltak. Kimutatták, hogy csökkenti a vaszkuláris adhéziós molekulák expresszióját, az NF- κ B aktivációját és a makrofágok érfaiba való beszűrődését.

A dapagliflozin antioxidáns hatását igazolták nagy zsírtartalmú diétán tartott diabéteszes ApoE^{-/-} egerekben, nevezetesen az IL-1 β makrofágokból történő felszabadulásának csökkentését mutatták ki. Funkcionális szempontból a dapagliflozinnal kezelt diabéteszes egerek artériás merevségét kedvezőbbnek (alacsonyabbnak) találták, valamint javult az endotél és a vaszkuláris simaizom funkciója. Preklinikai kísérleti modellekben az SGLT-2-gátló-kezelés a gyulladásos folyamatok mérséklésével csökkentette az ateroszklerózis progresszióját. Az SGLT-2-gátlók kedvezően befolyásolják a makrofágok polarizációját, az M1/M2 típusú sejtek megfelelő arányának helyreállítását segítik. Mindezeket túl az SGLT-2-gátlóknak közvetlen jótékony hatása van az ateroszklerotikus plakkokra.²⁶ Érdekes felvetés, hogy az SGLT-2-gátlóknak az ateroszklerózis patogenetikai folyamataira kifejtett hatásait, legalább részben, a bélmikrobióta változásai közvetítik.²⁷

A preklinikai adatok azonban általánosságban nincsenek összhangban az SGLT-2-gátlók klinikai vizsgálatokban tapasztalt, keringő gyulladásos fehérjékre gyakorolt hatásával. Igazolt koszorúér-betegségben szenvedő T2DM-betegek esetében egy 6 hónapig tartó empagliflozin-kezelés (10 mg/nap) szignifikánsan csökkentette a CRP értékét (0,11-ről 0,07 mg/dl-re, $p=0,003$). 54%-os CRP-csökkenést (1,33-ről 0,59 mg/l-re, $p=0,007$) találtak egy 12 hónapos, nyílt, randomizált, prospektív vizsgálatban, amelyet placebót vagy empagliflozint szedő T2DM-betegen végeztek. Ezzel szemben egy 58 T2DM-betegen végzett vizsgálatban, akik empagliflozint (25 mg/nap) kaptak 6 héten keresztül, nem figyeltek meg különbséget a CRP-értékekben a placebohoz képest. Szintén nem találtak különbséget a CRP-értékben (korrigált változási arány: 1,09, 95%-os CI: 0,86–1,38; $p=0,48$) az Empagliflozin in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction (Empire HF) vizsgálat post-hoc elemzése során. Az empagliflozinnak nem volt klinikailag jelentős hatása a CRP-szintre egy randomizált, kontrollált prospektív vizsgálatban, amelyet diabéteszes és nem diabéteszes krónikus vesebetegségben szenvedőkben végeztek.²

A metformin mellé adott napi 10 mg dapagliflozin szignifikánsan csökkentette a CRP-t ($6,2 \pm 1,1$ -ről $3,1 \pm 0,7$ mg/l-re, $p<0,05$) 59 T2DM-beteg esetében 12 hetes kezelési idő alatt. Szintén a CRP szignifikáns csökkenését figyelték

meg a kiindulási értékhez képest 6 hetes dapagliflozin (10 mg naponta) kezelést követően, bár a csökkenés nem volt szignifikáns a placebocsoporthoz viszonyítva (1,05 vs. 0,19 mg/l, $p=0,064$). Egy prospektív, nyílt, nem kontrollált kísérleti vizsgálatban, amelyben 11 nem alkoholos steatohepatitisben szenvedő T2DM-beteg vett részt, a 24 hetes dapagliflozin-kezelés (5 mg nap) nem járt együtt a CRP jelentős változásával az egyidejű zsigeri zsírcsökkenés és a májfunkciós, valamint a metabolikus értékekben bekövetkezett javulás ellenére sem. Hasonlóképpen nem találtak különbséget a CRP-ben a dapagliflozin és a vildagliptin összevetése során koszorúér-betegségben és T2DM-ben szenvedő betegeknél, sem dapagliflozin és glibenklamid szubklinikus karotisz-ateroszklerózisban szenvedő T2DM-betegeknél való alkalmazása során.²

Összegezve, az eddig végzett vizsgálatok alapján a CRP szintjének csökkenésével nem igazolható egyértelműen az SGLT-2-gátlók gyulladáscsökkentő hatása.

Az IL-6 szintjére vonatkozó adatok még kevésbé egyértelműek. T2DM-betegek empagliflozin-kezelését nem kísérte az IL-6 szintjének szignifikáns változása. Ezzel szemben csökkent ejekciós frakciójú T2DM-betegekben végzett vizsgálat során szignifikáns csökkenésről számoltak be (a kiindulási érték $21,7 \pm 21,8$ pg/ml vs. $13,7 \pm 15,8$ pg/ml, $p=0,008$). Egy randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollált vizsgálatban 8 hetes dapagliflozin (10 mg naponta) kezelés az IL-6-szint szignifikáns csökkenéséhez vezetett ($1,87$ pg/ml, $p<0,05$). Más vizsgálatok nem mutattak változást az IL-6-szintben

dapagliflozin-kezelést követően. Néhány tanulmány az SGLT-2-gátlók szérumszintre kifejtett hatását vizsgálta három placebóval és négy más antidiabetikummal összevetve, de egyetlen tanulmány sem számolt be érdemi változásról.²

Egyéb gyulladásos markerekkel kapcsolatban ellentmondásos adatokat közöltek. Bár néhány gyulladásos biomarker szintjében változást észleltek, a vizsgálatok heterogenitása, a résztvevők kis száma, az észlelt minimális eltérések, a megfelelő kontroll hiánya, etnikai kérdések stb. vizsgálati korlátokat jelentettek és megfelelő következtetések levonására nem adtak lehetőséget.²

Érdekes új eredményt közölt Chen, nevezetesen az empagliflozin az SGLT-2-fehérje jelenlététől függetlenül csökkentette egérmodellben a szívinfarktus nagyságát, vagyis az empagliflozin protektív hatása függetlennek tűnik magától az SGLT-2-től.²⁸

Összegezve, az SGLT-2-gátlók pleiotróp hatással rendelkeznek, amit a kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok igazoltak. Nevezett gyógyszerek a vércukorszint csökkentésétől várható mértéket meghaladó módon képesek mérsékelni a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát. A háttérben álló mechanizmusok nem egyértelműek, a feltételezett gyulladáscsökkentő tulajdonság az eddig végzett vizsgálatokkal egyértelműen nem volt igazolható. Egyes eredmények alapján felmerül, hogy a kockázatcsökkentés az SGLT-2-től függetlenül érvényesülő hatás. Nagyobb betegszámot felölelő, jól megtervezett prospektív vizsgálat szükséges a kérdés tisztázására.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Ang-II: angiotenzin II; **ASCVD:** ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegség (atherosclerotic cardiovascular disease); **CAD:** arteria coronaria betegség (coronary artery disease); **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **CVOT:** szív- és érrendszeri végpontú vizsgálat (cardiovascular outcome trial); **ET-1:** endotelin-1; **FFA:** szabad zsírsavak (free fatty acids); **ICAM:** (intercellular adhesion molecule-1); **IL:** interleukin; **IRF:** interferonszabályozó faktor; **LDL:** alacsony sűrűségű lipoprotein (low density lipoprotein); **MCP-1:** monocita kemoattraktáns fehérje-1 (monocyte chemoattractant protein-1); **NAFLD:** nem alkoholos zsírmáj (nonalcoholic fatty liver disease); **NF-κB:** nukleáris faktor-κB; **NLRP-3:** NOD-like receptor protein 3; **ox-LDL:** oxidált LDL; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus); **TNF-α:** tumorenekrozisfaktor-α; **VCAM:** vaszkuláris sejtadhéziós molekula (vascular cell adhesion molecule)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Elrakaybi A, Laubner K, Zhou Q, et al.: Cardiovascular protection by SGLT-2 inhibitors – Do antiinflammatory mechanisms play a role? *Mol Metab* 2022; 64: 101549. doi:10.1016/j.molmet.2022.101549
2. Dardano A, Bianchib C, Garofolo M, et al.: The current landscape for diabetes treatment: Preventing diabetes-associated CV risk. *Atherosclerosis* 2024; 394: 117560. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117560
3. Attiq A, Afzal S, Ahmadi W, et al.: Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2024; 966: 176338. doi:10.1016/j.ejphar.2024.176338
4. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F, et al.: Antiinflammatory role of SGLT-2 inhibitors as part of their antiatherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1008922. doi:10.3389/fcvm.2022.1008922
5. Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, et al.: Cardiovascular benefits of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2024; 213: 19-35. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.015
6. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al.: Diabetes Mellitus-Associated Vascular Impairment, Novel Circulating Biomarkers and Therapeutic Approaches. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 667-676. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.089
7. Mosser DM, Edwards JP: Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969. doi:10.1038/nri2448
8. Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, et al.: The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 99-118. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102144
9. Munoz-Espin D, Serrano M: Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 482-496. doi:10.1038/nrm3823
10. Bennett MR, Sinha S, Owens GK: Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118: 692-702. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
11. Dai J, Tian J, Hou J, et al.: Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 2016; 247: 111-117. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.010
12. Tomaniak M, Katagiri Y, Modolo R, et al.: Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *Eur Heart J* 2020; 41: 2997-3004. doi:10.1093/eurheartj/ehaa227
13. Alsaffar H, Martino N, Garrett JP, et al.: Interleukin-6 promotes a sustained loss of endothelial barrier function via Janus kinase-mediated STAT3 phosphorylation and de novo protein synthesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018; 314: C589-602. doi:10.1152/ajpcell.00235.2017
14. Ding P, Song Y, Yang Y, et al.: NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases and exercise intervention. *Front Pharmacol* 2024; 15: 1368835. doi:10.3389/fphar.2024.1368835
15. Ferrante AW: Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 2007; 262: 408-414. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01852.x
16. Gregor MF, Hotamisligil GS: Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol* 2011; 29: 415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393. doi:10.1056/NEJMoa021778
19. Aroda VR, Eckel RH: Reconsidering the role of glycaemic control in cardiovascular disease risk in type 2 diabetes: A 21st century assessment. *Diabetes Obes Metab* 2022; 1-12. doi:10.1111/dom.14830
20. Diallo A, Carlos-Bolumbu M, Galtier F: Blood pressure-lowering effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for preventing of cardiovascular events and death in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2023; 60: 1651-1662. doi:10.1007/s00592-023-02154-4
21. Rastogi A, Januzzi J Jr: Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2023; 12: 2824. doi:10.3390/jcm12082824
22. Lee PC, Ganguly S, Goh SY, et al: Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev* 2018; 19: 1630-1641. doi:10.1111/obr.12755
23. Wang X, Wu N, Sun C, et al.: Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* 2023; 15: 113. doi:10.1186/s13098-023-01085-y
24. Jin Z, Yuan Y, Zheng C, et al.: Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabet Complicat* 2023; 37: 108558. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108558
25. Sanchez-Garcia A, Simental-Mendia M, Millan-Alanis JM, et al.: Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 160: 105068. doi:10.1016/j.phrs.2020.105068
26. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F, et al.: Anti inflammatory role of SGLT-2 inhibitors as part of their antiatherosclerotic activity: data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1008922, doi:10.3389/fcvm.2022.1008922
27. Hao H, Li Z, Qiao SY, et al.: Empagliflozin ameliorates atherosclerosis via regulating the intestinal flora. *Atherosclerosis* 2023; 371: 32-40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.011
28. Chen S: Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin reduces infarct size independently of sodium glucose cotransporter-2. *Circulation* 2023; 147: 276-279. doi:10.1161/CirculationAHA.122.061688