

GLP-1-receptoragonisták szerepe a krónikus vesebetegségben

Sztanek Ferenc dr., Tóth László dr., Hernyák Marcell dr.

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- GLP-1-receptoragonisták
- kardiovaszkuláris betegségek
- krónikus vesebetegség

Összefoglalás

A GLP-1-receptoragonisták kedvező hatása igazolódott a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében. A korábban publikált klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a GLP-1-receptoragonisták nefroprotektív hatással is rendelkeznek, amely közvetve (vérnyomás és vércukorszint mérséklése, testsúlycsökkenés) és közvetlenül (vesék hemodinamikájának helyreállítása, ischaemiás és oxidatív károsodások megelőzése) is megnyilvánulhat. Emiatt csökken az albuminúria megjelenése és mértéke, valamint lassulhat a vesefunkció romlása. A GLP-1-receptoragonisták előnyösek lehetnek egyéb antidiabetikus kezeléssel szemben a testsúlyra gyakorolt pozitív hatás, kedvező mellékhatásprofil és a terápiahűség miatt. További tanulmányokra van szükség annak megítélésére, hogyan fejtik ki a GLP-1-receptoragonisták nefroprotektív hatásukat és milyen mértékben képesek hosszú távon javítani a kardiovaszkuláris és veseeredményeket 2-es típusú cukorbetegségben.

Key words

- cardiovascular diseases
- diabetic kidney disease
- GLP-1 receptor agonists
- type 2 diabetes

The role of GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease

GLP-1 receptor agonists have demonstrated a favorable effect in reducing cardiovascular risk. Previously published clinical trials suggest that GLP-1 receptor agonists may also possess nephroprotective effects, which can manifest indirectly (by reducing blood pressure and blood sugar levels, promoting weight loss) and directly (by restoring kidney hemodynamics, preventing ischemic and oxidative damage). As a result, the appearance and extent of albuminuria may decrease, and the deterioration of kidney function may slow down. GLP-1 receptor agonists may offer advantages over other antidiabetic treatments due to their positive impact on

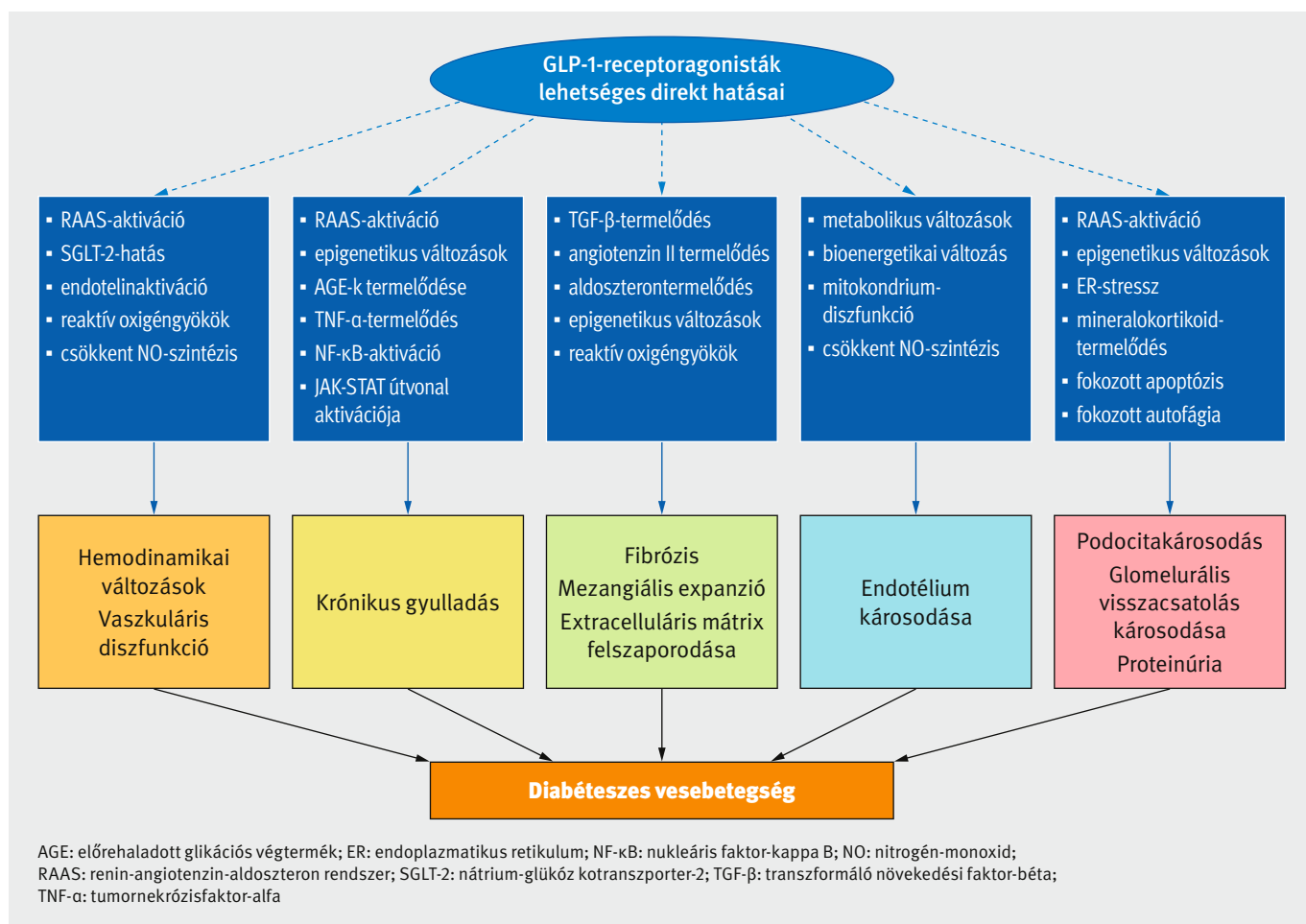
weight, favorable side-effect profile, and treatment adherence. Further studies are needed to assess how GLP-1 receptor agonists exert their nephroprotective effects and to what extent they can improve long-term cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes.

A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedők kardiovaszkuláris halálozási kockázata közel háromszorosa a nem cukorbetegekhez képest.¹ Azonban a cukorbetegség fokozott kockázattal rendelkezik a krónikus vesebetegség (KVB) kifejlődése szempontjából is, közel 40%-uknál krónikus veseelégtelenség alakul ki. Ezenfelül a KVB jelenléte a cukorbetegknél tovább növeli a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát, a 65 év feletti veseelégtelenségben szenvedő T2DM-es betegek kétharmadánál ismert kardiovaszkuláris betegség, és ez az arány majdnem kétszerese az ugyanilyen korú, nem vesebeteg idős népességnek.^{2,3} A tartósan magas vércukorszinttel összefüggő vesekárosodás magában foglalja a vesékben kimutatható strukturális változásokat (glomeruláris bazális membrán vastagodása, mezangiális expanzió, intersticiális fibrózis, a glomeruláris kapillárisok szerkezetének károsodása, kis és közepes kaliberű artériák hialinózisa) és a funkcionális károsodásokat (mitokondriális légzési lánc diszfunkciója, apoptózis, reaktív oxigéngyökök és gyulladásos citokinek termelődése).^{4,5} Az ennek eredményeként kialakuló KVB-t szelektív és nem szelektív proteinúria, magas vérnyomás és a vese-funkció progresszív csökkenése jellemzi. Korábban nagy randomizált, kontrollált vizsgálatok igazolták a glükagonszerű peptid-1 receptoragonisták (GLP-1-RA-k) hatékonyságát a súlyos, nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE) megelőzésében, de a vese-szövődmények csökkentésében is, a makroalbuminúria kifejlődésének és a KVB progressziójának lassításában.^{6,7} Ennek ellenére a GLP-1-RA-k vesekárosodást megelőző hatásmechanizmusa még nem tisztázott, ami korlátozhatja a klinikai gyakorlatban történő alkalmazásukat KVB esetén. Célkitűzésünk a GLP-1-RA-k veseműködésre kifejtett lehetséges kedvező hatásainak rövid összefoglalása, valamint a rendelkezésre álló klinikai tanulmányok veseeredményeinek és a folyamatban lévő, renális kimeneti vizsgálatok perspektíváinak tárgyalása.

A GLP-1-RECEPTORAGONISTÁK VESEMŰKÖDÉSRE KIFEJTETT LEHETSÉGES HATÁSAI

A glükagonszerű peptid-1 (GLP-1) bélrendszerben termelődő (inkretin) hormon jelentős szerepet játszik a szénhidrátháztartás szabályozásában, táplálkozást követően a vércukorszint megemelkedésekor termelődve serkenti az inzulin felszabadulását a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből. A GLP-1 hormon gyomorürülést lassító és étvágycsökkentő hatása révén testsúlycsökkenést idézhet elő. A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben csökken a természetes inkretinhatás, és ez a GLP1-RA-készítmények alkalmazásával helyreállítható.⁸

A GLP-1-RA-k vércukorszint- és testsúlycsökkentő hatásán túl közvetlenül befolyásolhatják a vesék működését, ezáltal a KVB ellen védőmechanizmust fejthetnek ki. Kimutatható GLP-1-receptor jelenléte mind a glomerulusban, mind a vese tubulussejtjeiben, és úgy tűnik, hogy a GLP-1-RA-k gátolják a glomeruláris hiperfiltrációt, mivel a proximális tubulussejtek apikális kefeszegélyén elhelyezkedő nátrium-hidrogén cserélő 3 antiporter foszforilációjával és ezáltal közvetlen gátlásával növelik a diurézist és a nátriurézist.^{9,10} A liraglutidról igazolódott, hogy elősegíti a nátriurézist a kardiomiociták által termelt pitvari nátriuretikus peptid kiválasztásának stimulálása révén.¹¹ A fokozott nátriumterhelés a macula densát elérve helyreállítja a tubuloglomeruláris visszacsatolást, gátolja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer túlzott aktivációját és csökkenti az angiotenzin II szérumszintjét is. Emellett a GLP-1-RA-k gátolják a mezangiális sejtek proliferációját és a mátrixfehérjék felhalmozódását, csökkentik az intersticiális fibrózist és növelik az intraglomeruláris nitrogén-monoxid-felszabadulást, ezáltal lassítva a KVB progresszióját.^{12,13} A GLP-1-RA-k mérséklék a krónikus gyulladást a különböző citokinek termelődésének és az immunsejtek infiltrációjának csökkentésével¹⁴ (1. ábra).



1. ábra. A GLP-1-receptoragonisták veseműködésre kifejtett lehetséges direkt hatásai¹⁸

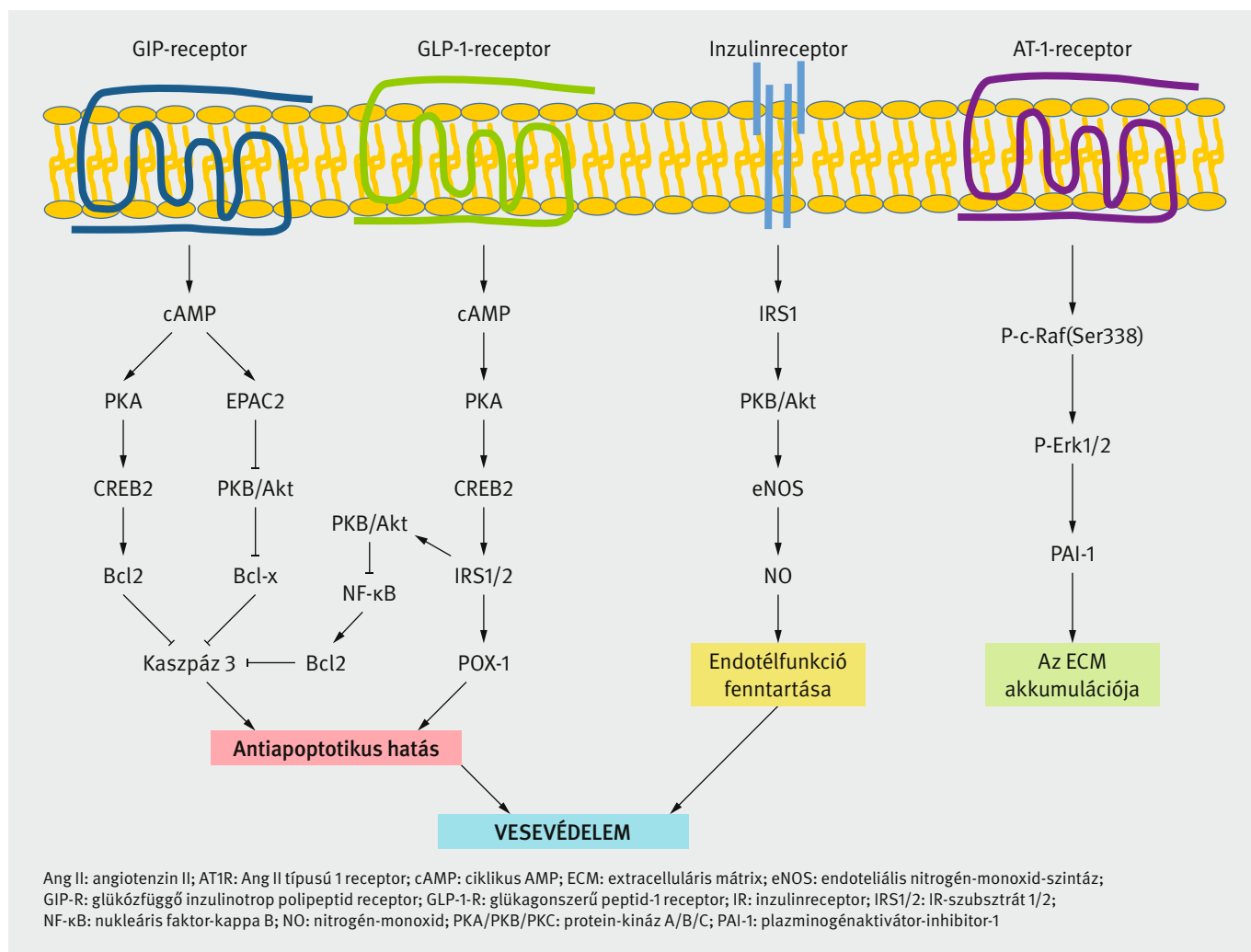
Cukorbetegségben a KVB kialakulása során az albuminürítés fokozódása és a glomeruláris filtráció csökkenése szoros összefüggést mutat a kóros lipideltérésekkel és az érlemezés progressziójával. A GLP-1-RA-k számos antiaterogén mechanizmussal fejthetnek ki vesevédő hatást. Csökkentik az intesztinális kilomikronok termelődését és kiválasztódását, aminek kedvező hatása van a teljes koleszterin, a kis sűrűségű lipoprotein és a trigliceridek szintjére.¹⁵ Gátolják a reaktív oxigén szabad gyökök képződését és az oxidatív károsodást, mivel növelik a ciklikus AMP szintjét és a protein-kináz A aktivitását, miközben csökkentik a NAD(P)H-oxidáz aktivitását, gátolják az előrehaladott glikációs végtermékek receptorának expresszióját és a nukleáris faktor-kappa

B közvetítette jelátviteli utat.¹⁶ A GLP-1-RA-k mérséklék a vese hipoxiás-ischaemiás károsodását, javítják a vesék sejtjeiben a mitokondriumok funkcióját, csökkentik a mitokondriális reaktív oxigén szabad gyökök képződését és fokozzák az ATP termelődését^{17,18} (2. ábra).

A GLP-1-RECEPTORAGONISTÁKKAL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK VESEEREDMÉNYEI

A GLP-1-RA-k vesékre kifejtett védőhatását alátámasztó klinikai vizsgálatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A LEADER vizsgálatban 9340 nagy kockázatú vagy ismert szív- és érrendszeri betegségben szenvedő T2DM-es



2. ábra. Az inkretinalapú gyógyszereknek a krónikus vesebetegségre kifejtett kedvező sejtszintű mechanizmusai¹⁸

beteg esetén vizsgálták a liraglutid kardiovaszkuláris hatásait. A fő végpontot a 3 pontos MACE (szív- és érrendszeri halálozás, nem halálos szívinfarktus és/vagy nem halálos stroke) jelentette, az egyéb végpontok közé tartozott a KVB kialakulása és progressziója (makroalbuminúria megjelenése, a szérumkreatinin megduplázódása, eGFR <45 ml/perc/1,73 m², dialízis szükségessége vagy vese okozta halálozás összевontan). A vese összetett végpontot tekintve a liraglutid-csoportban a KVB kialakulása 22%-kal alacsonyabb volt a placebohoz képest. Különösen a makroalbuminúria vonatkozásában volt kedvező a liraglutid hatása, míg a vese kemény végpontjai

(szérumkreatinin megduplázódása, dialízis szükségessége, vese okozta halálozás) tekintetében szignifikáns különbségek nem voltak megfigyelhetők. Az eGFR csökkenése lassult a liraglutid-csoportban a placebohoz képest, ez a hatás különösen a mérsékelt és súlyos (eGFR <60 ml/perc/1,73 m²) KVB esetén nyilvánult meg.⁶

A SCALE diabéteszvizsgálatban 846 túlsúlyos vagy elhízott cukorbetegnél a liraglutid testsúlycsökkentésben való hatékonyságát vizsgálták. A betegeknek véletlenszerűen 3 mg vagy 1,8 mg liraglutidot vagy placebót adtak, az 56 hetes vizsgálati időszak végén a két különböző dózisú liraglutid adása esetén jelentős testsúlycsökkenés

1. táblázat: A GLP-1-RA-k vesékre kifejtett védőhatását alátámasztó klinikai vizsgálatok

Vizsgálat (referencia)	Alkalmazott készítmény	Vesekimeneti végpont	Eredmény
LEADER ⁶	Liraglutid vs. placebo	• Makroalbuminúria • Szérumkreatinin megkétszereződése • eGFR <45 ml/min/1,73 m² csökkenése • Vesepótló kezelés igénye • Veseeredetű halálozás	A liraglutiddal kezelt T2DM-es betegekben alacsonyabb volt a vesebetegség előfordulása, a liraglutid kedvező hatással volt a makroalbuminúriára. Az eGFR csökkenése a vizsgálat ideje alatt lassult a mérsékelt/súlyos krónikus veseelégtelen betegeknel.
SCALE ¹⁹	Liraglutid vs. placebo	• uACR változása	Mindkét liraglutiddal kezelt csoportban jelentős testsúlycsökkenés és csökkent uACR volt megfigyelhető a placebohoz viszonyítva.
LIRA-RENAL ²⁰	Liraglutid vs. placebo	• A kiindulási eGFR változása • uACR változása	Nem volt különbség a liraglutid és a placebo között az eGFR és az uACR tekintetében, aminek részben a minta kis mérete és a rövid megfigyelési időszak lehet az oka.
SUSTAIN-6 ⁷	Szemaglutid vs. placebo	• Makroalbuminúria • Szérumkreatinin megkétszereződése • eGFR <45 ml/min/1,73 m² csökkenése • Vesepótló kezelés igénye	A szemaglutid csökkenti az újonnan kialakult makroalbuminúria előfordulását. Ugyanakkor nem találtak különbséget a végstádiumú veseelégtelenség előfordulásában és a vesebetegségekhez kapcsolódó halálozás tekintetében.
ELIXA ²²	Lixiszenatid vs. placebo	• uACR változása	A lixiszenatid lassítja az uACR idővel történő romlását függetlenül a kiindulási albuminúriától. Az eGFR csökkenésében nem találtak különbséget a placebohoz képest.
EXSCEL ^{23,24}	Exenatid LAR vs. placebo	• A kezdeti eGFR 40%-os csökkenése • Vesepótló kezelés igénye • Veseeredetű halálozás • Új keletű makroalbuminúria	Az exenatid LAR jobban teljesít a placebohoz viszonyítva az összevont vesevégpont tekintetében, hatékonyan csökkenti a makroalbuminúria előfordulását.
AWARD-7 ²⁵	Dulaglutid vs. placebo	• A kiindulási eGFR változása • uACR változása	A dulaglutid hatékonyabb volt a vese-funkció hanyatlásának csökkentésében az inzulin glarginnál, míg az uACR csökkentésében nem volt statisztikailag értékelhető különbség.
REWIND ^{26,27}	Dulaglutid vs. placebo	• Új keletű makroalbuminúria • A kezdeti eGFR ≥30%-os csökkenése • Vesepótló kezelés igénye	Bár a makroalbuminúria előfordulása alacsonyabb volt a dulaglutid-csoportban, az eGFR 30%-os vagy annál nagyobb mértékű csökkenésének és a dialízis szükségességének aránya majdnem hasonló tendenciát mutatott a két csoportban.

eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; uACR: vizelet albumin/kreatinin arány

és csökkent vizelet albumin/kreatinin arány (uACR) volt megfigyelhető a placebóval összehasonlítva (18,36%, 10,79% és 2,34% mértékben).¹⁹

A LIRA-RENAL vizsgálatban, ellentétben a LEADER és SCALE diabéteszvizsgálatokkal, a liraglutid hatástalannak

bizonyult a veseeredmények javításában mérsékeltén súlyos KVB-ben (eGFR: 30–59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő 279 cukorbeteg esetén. A szerzők nem találtak különbséget az eGFR és az uACR tekintetében a placebohoz képest 26 hetes kezelés után. A vizsgálat eredményeinek

értékelését behatárolja a korlátozott mintaméret és a viszonylag rövid megfigyelési időszak.²⁰

A SUSTAIN 1-7 vizsgálatokban részt vevő 8416 páciens adatainak utólagos elemzésével vizsgálták a szemaglutid hatását az eGFR-re, az uACR-re és a veséket érintő mellékhatásokra. Bár a szemaglutid-kezelés első 12-16 hetében az eGFR csökkent, majd stabilizálódott, a teljes megfigyelési időszak alatt statisztikailag jelentős különbség nem igazolódott a szemaglutid alkalmazásával más vércukorcsökkentő készítményekkel és a placebóval összehasonlítva. Az uACR-értékek csökkenő tendenciát mutattak a szemaglutiddal kezelt betegek csoportjában placebóhoz képest. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a szemaglutid-kezelés nem növeli a vese károsodásának kockázatát más antidiabetikus kezelésekhez képest.²¹ A SUSTAIN-6 vizsgálat 3297 cukorbetegnél elemezte a szemaglutid hatását a placebóhoz képest a kardiovaszkuláris biztonságosság tekintetében. A szemaglutid-csoport jobb eredményeket mutatott a 3 pontos MACE esetén, a glikémiás kontroll, a testsúlycsökkenés szempontjából a placebocsoporthoz képest, ezenkívül a KVB kialakulása vagy súlyosbodása tekintetében 38%-os relatív kockázat-csökkenés is igazolódott. A LEADER vizsgálatához hasonlóan a makroalbuminúria jelentős, akár 46%-os csökkenése lehetett a fő mechanizmus, amelyen keresztül a szemaglutid pozitív hatást gyakorolt az összevont vesevégpontokra a SUSTAIN-6 vizsgálatban.⁷

Az ELIXA kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat eredményeinek utólagos elemzésével azt találták, hogy a lixiszenatid az uACR-t 21%-kal csökkentette mikroalbuminúriás és 39%-kal makroalbuminúriás T2DM-es betegek esetében a kiindulási értékekhez képest. A szerzők véleménye szerint a lixiszenatid megelőzheti a makroalbuminúria kialakulását a kezdeti normális albuminürítés esetén. Másrészt, az eGFR-csökkenés a lixiszenatid-csoportban placebóval összevetve nem volt statisztikailag szignifikáns, függetlenül a kezdeti albuminúria mértékétől.^{22,37}

Az EXSCEL vizsgálatban 14752 cukorbeteg exenatid LAR-t vagy placebót kapott, az eredmények az exenatid kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolták különböző súlyosságú KVB esetén (kezdeti eGFR >60 vagy <60 ml/perc/1,73 m²).²³ Bár az exenatid LAR alkalmazása nem eredményezett szignifikáns javulást az eGFR

csökkenésében, egy későbbi adatelemzés a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának és a veseeredetű halálozás előfordulásában társbetegségekhez igazítottan jelentős javulást mutatott, amit főként a makroalbuminúria csökkenése okozhatott.²⁴

Az AWARD-7 tanulmányban összesen 577 cukorbeteg esetén a dulaglutid hatékonyságát vizsgálták glargin inzulinval összehasonlítva. Az elsődleges végpont a HbA_{1c} változása volt, a másodlagos végpontok közé tartozott az uACR és az eGFR változása, utóbbit mind a kreatinin, mind a cisztein C szintjének segítségével megbecsülték. A 52 hetes megfigyelés eredményei azt mutatták, hogy a dulaglutid hatékonyan és biztonságosan javítja a vércukorszintet előrehaladott KVB-ben (átlagos eGFR: 35 ml/perc/1,73 m²) szenvedő T2DM-es betegek esetében, a dulaglutid HbA_{1c}-változásra kifejtett hatása hasonló volt a bazális inzulinkezeléséhez. A másodlagos végpontok tekintetében a dulaglutid-csoportban kisebb volt az eGFR csökkenése az inzulin glargin csoporthoz hasonlóan, míg az uACR csökkenésében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. Érdekes megfigyelés volt, hogy nem igazolódott szignifikáns korreláció a szérumkreatinin (amelynek koncentrációja elsődlegesen az izomtömegtől függ) és a cisztein C (amelyet nem befolyásol az izomtömeg) változása között a testsúly mérséklődésének függvényében. Ez közvetve arra utalhat, hogy a GLP-1RA-val kezelt betegeknek tapasztalt testsúlycsökkenés a zsírtömeg veszteségének, nem pedig az izomtömeg csökkenésének eredménye.²⁵

A REWIND vizsgálatban szintén a dulaglutid hatását vizsgálták placebóval összehasonlítva, 9901 cukorbetegre vontak be, akik korábban kardiovaszkuláris eseményen estek át vagy magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeztek. Az elsődleges végpont a súlyos, nemkívánatos kardiovaszkuláris események előfordulása volt, a másodlagos végpontok közé tartozott a KVB kialakulása (újra megjelenő makroalbuminúria, az eGFR ≥30%-os csökkenése a kiindulási értékről, dialízis szükségessége). Az átlagos megfigyelési időtartam 5,4 év volt, a makroalbuminúria előfordulásának kockázata szignifikánsan, 23%-kal csökkent a dulaglutid-csoportban a placebóhoz képest, az eGFR ≥30%-os csökkenése és a dialízis szükségessége szinte azonos tendenciát mutatott mindkét csoportban.²⁶

A JELENTŐSEBB FOLYAMATBAN LÉVŐ VIZSGÁLATOK A GLP-1-RECEPTORAGONISTÁK VESEHATÁSAINAK MEGÍTÉLÉSÉRE

A REWIND vizsgálat adatainak újraértékelése során, amit a szenzitivitási analízis módszerével végeztek, kimutatható volt, hogy a dulaglutid jelentősen csökkenti az eGFR romlását, ha azt $\geq 40\%$ vagy $\geq 50\%$ -os csökkenésként értékelték, és nem $\geq 30\%$ -os határértéket határoztak meg, ahogy az eredeti tanulmány tervezésében szerepelt.²⁷ Egy nemrég megjelent, a GLP-1-RA-kat értékelő metaanalízisben a szenzitivitási analízis során kizárták az ELIXA vizsgálatot, amelyben a betegeket a közelmúltban elszenvedett akut koszorúér-szindrómával vontak be, és ilyen módon azt találták, hogy a GLP-1-RA-k nemcsak csökkentik a MACE-események előfordulását, hanem az eGFR időbeli csökkenését tekintve javíthatják az összetett vesekimeneti végpontot is.²⁸ Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a GLP-1-receptoragonisták esetén a vesevédelem nem kizárólag a makroalbuminúriára gyakorolt kedvező hatásukkal függhet össze. Ezért 2019-ben elindult a FLOW vizsgálat (NCT03819153), mely a heti egyszeri szubkután szema-glutid hatását vizsgálja a vesekárosodás progressziójára T2DM-ben és KVB-ben szenvedő betegeknél. A vizsgálatba 3508 beteget vontak be, az elsődleges összevont végpontnak az eGFR alapértékhez képest $\geq 50\%$ -os csökkenését, dialízis szükségességét, vesekárosodásból eredő halálozást vagy kardiovaszkuláris betegség miatti halálozást választották. A FLOW tanulmányba olyan cukorbetegeket vontak be, akiknél a $HbA_{1c} \leq 10\%$ volt és KVB állt fenn, az utóbbit a szérum-eGFR ≥ 50 és ≤ 75 ml/perc/1,73 m² és az uACR >300 és <5000 mg/g vagy az eGFR ≥ 25 és <50 ml/perc/1,73 m² és az uACR >100 és <5000 mg/g értékhatárokkal határoztak meg. A tanulmány eredményeit 2024-ben várjuk, melyek remélhetőleg kemény végpontokon segítenek alátámasztani a GLP-1-RA-k szerepét a KVB progressziójának lassításában T2DM-ben.²⁹ A SOUL vizsgálat (NCT03914326) az orálisan alkalmazott szema-glutid hatékonyságát vizsgálja több mint 9600 ismert kardiovaszkuláris betegségben és KVB-ben szenvedő T2DM-es beteg esetén, ahol az elsődleges kombinált végpont a kardiovaszkuláris halálozás, veseeredetű halálozás, tartósan csökkent eGFR $\geq 50\%$ vagy ESKD megjelenése (eGFR <15 ml/perc/1,73 m² vagy vese-pótló kezelés megkezdése).³⁰

Számos lehetséges magyarázat merült fel a GLP-1-RA-k vesére gyakorolt kedvező hatásaira, de a pontos mechanizmus nem ismert. A GLP-1-RA-k hatásmechanizmusát a REMODEL tanulmányban (NCT04865770) vizsgálják, amelybe olyan 2-es típusú cukorbetegeket vonnak be, akik angiotenzinkonvertáz enzim gátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés alatt állnak és KVB-ben szenvednek (eGFR ≥ 30 és <75 ml/perc/1,73 m², valamint az uACR ≥ 30 és <5000 mg/g). A tanulmányban mágneses rezonancia képalkotó segítségével vizsgálják meg a szema-glutid hatását a vesékben zajló krónikus gyulladásos folyamatra, a fibrózis mértékére, a vesék perfúziójának és oxigénellátásának változására. A REMODEL egyik alcsoportjában vesebiopsziát is végeznek és molekuláris vizsgálatot terveznek a sejten belüli transzkriptomikára és a kóros jelátviteli útvonal aktivációra összpontosítva.³¹

A SELECT (NCT03574597) egy kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálat, amely a szema-glutid hatékonyságát (akár heti 2,4 mg szubkután adagolva) vizsgálja a MACE események megelőzésében. A vizsgálatban több mint 17000 olyan felnőtt vesz részt, akiknél meglévő ateroszklerotikus eredetű szívérrendszeri betegség és túlsúly/elhízás (testtömegindex >27 kg/m²) áll fenn, de cukorbetegség nem ismert ($HbA_{1c} <6,5\%$).³² A SELECT másodlagos veseeredményei közé tartozik a tartós makroalbuminúria (uACR >300 mg/g) megjelenése, a kiindulási értékhez viszonyítva tartósan nagyobb mint 50% -os eGFR-csökkenés, a tartósan eGFR <15 ml/perc/1,73 m² vagy vese-pótló kezelés elkezdése, valamint a veseeredetű halálozás.³³ Ezek az új vizsgálatok^{29,30,33} információt nyújthatnak majd azokról a betegcsoportokról, akiknél a GLP-1-RA-k alkalmazása kedvező lehet a vese- és szív-érrendszeri védelem szempontjából.

A kettős hatású GIP (glükózfüggő inzulinotrop polipeptid) és GLP-1-receptoragonista tirzepatid a SURPASS 3. fázisú vizsgálatokban jelentős előnyt mutatott a HbA_{1c} , az éhomi vércukorszint és a testtömeg csökkentésében a placebohoz képest T2DM-es betegekben. A dózisfüggő testsúlycsökkentő hatások figyelemre méltóak voltak (placebohoz képest 7–9,5 kg-mal nagyobb a testsúlycsökkentő hatása a SURPASS 1 vizsgálatban).³⁴ A tirzepatiddal folyamatban lévő kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálat (SURPASS-CVOT, NCT04255433) a tirzepatid hatékonyságát a 3 pontos MACE elsődleges kimenetelére elemzi

hetente szubkután alkalmazott 1,5 mg dulaglutiddal összehasonlítva.³⁵ Egy másik folyamatban lévő tanulmány a tirzepatid hatásait vizsgálja a vese oxigénellátására és a KVB progressziójára ismert T2DM-es betegek vagy nem cukorbeteg esetén (TREASURE-CKD, NCT05536804).³⁶

KÖVETKEZTETÉSEK

A 2-es típusú cukorbetegségben és krónikus vesebetegségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris kockázata és a veseelégtelenség progressziójának csökkentése komplex megközelítést igényel. A GLP-1-RA-k számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére, valamint biztonságosan

alkalmazhatóak olyan 2-es típusú cukorbeteg esetében, akik KVB-ben is szenvednek. A GLP-1-RA-k csökkentik a makroalbuminúriát, ami részben a magas vércukor és a kóros vérnyomásértékek mérséklésének következménye lehet, de direkt vesevédő hatás is feltételezhető. Másodlagos és felderítő elemzések alapján a GLP-1-RA-k hatására lassulhat az eGFR csökkenése, és a KVB progressziója is csökkenhet. Számos tanulmány zajlik jelenleg a GLP-1-RA-k veseműködésre kifejtett hatásainak mechanizmusával kapcsolatban és kifejezetten a renális kimeneti vizsgálatokra tervezetten. A klinikai gyakorlatban nagyobb mértékben lehetne alkalmazni a GLP-1-RA-kat a 2-es típusú cukorbetegségben és KVB-ben szenvedő betegeknél, különös tekintettel azokra, akik magasabb kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeznek.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **GIP:** glükózfüggő inzulinotrop polipeptid (glucose-dependent insulinotropic polypeptide); **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **GLP-1-RA:** GLP-1-receptoragonista (GLP-1 receptor agonist); **KVB:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **MACE:** fő kardiovaszkuláris események (major adverse cardiovascular events); **uACR:** vizelet albumin/kreatinin arány (urine albumin-creatinine ratio); **T2DM:** 2-es típusú cukorbetegség (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOM

- Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, et al.: Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 1987-1995. doi:10.2337/dcl6-0614
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al.: Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 2021; 143(11): 1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al.: Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(2): 302-308. doi:10.1681/ASN.2012070718
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al.: Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 164-176. doi:10.2337/diacare.28.1.164
- Navarro JF, Mora C, Maca M, et al.: Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(1): 53-61. doi:10.1016/s0272-6386(03)00408-6
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, et al.: Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(4): 227-244. doi:10.1038/s41581-020-00367-2
- Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al.: Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(2): 355-363. doi:10.1152/ajprenal.00729.2010
- Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al.: Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulinresistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 3055-3061. doi:10.1210/jc.2003-031403
- Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al.: GLP-1 receptor activation and epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19(5): 567-575. doi:10.1038/nm.3128
- Mosterd C, Bjornstad P, van Raalte DH: Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol* 2020; 33(5): 965-975. doi:10.1007/s40620-020-00738-9
- Kawanami D, Takashi Y: GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from clinical outcomes to mechanisms. *Front Pharmacol* 2020; 11: 967. doi:10.3389/fphar.2020.00967
- Lee YS, Jun HS: Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 3094642. doi:10.1155/2016/3094642
- Farr S, Taher J, Adeli K: Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014; 14(2): 126-136. doi:10.2174/1871529x14666140505125300

16. Fujita H, Morii T, Fujishima H, 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
17. Wang C, Li L, Liu S, et al.: GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis. *PLoS One* 2018; 13(3): e0193473. doi:10.1371/journal.pone.0193473
18. Mima A, Nomura A, Fujii T: Current findings on the efficacy of incretin-based drugs for diabetic kidney disease: A narrative review. *Biomed Pharmacother. Biomed Pharmacother* 2023; 165: 115032. doi:10.1016/j.biopha.2023.115032
19. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al.: Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(7): 687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676
20. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, 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
21. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al.: Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(11): 880-893. doi:10.1016/S2213-8587(20)30313-2
22. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, 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(11): 859-869. doi:10.1016/S2213-8587(18)30268-7
23. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
24. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al.: Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: insights from the EXSCEL trial. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 446-452. doi:10.2337/dc19-1065
25. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, 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(8): 605-617. doi:10.1016/S2213-8587(18)30104-9
26. 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(10193): 131-138. doi:10.1016/S0140-6736(19)31150-X
27. Botros FT, Gerstein HC, Malik R, et al.: Dulaglutide and Kidney Function-Related Outcomes in Type 2 Diabetes: A REWIND Post Hoc Analysis. *Diabetes Care* 2023; 46(8): 1524-1530. doi:10.2337/dc23-0231
28. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al.: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(10): 653-662. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5
29. FLOW: A research study to see how semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (FLOW). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03819153; available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03819153>
30. SOUL: A heart disease study of semaglutide in patients with type 2 diabetes (SOUL). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03914326; available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>
31. REMODEL: A research study to find out how semaglutide works in the kidneys compared to placebo, in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (REMODEL). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04865770; available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865770>
32. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, et al.: Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 2020; 229: 61-69. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.008
33. SELECT: Semaglutide effects on heart disease and stroke in patients with overweight or obesity (SELECT). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03574597; available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>
34. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al.: Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10295): 143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
35. SURPASS-CVOT: A study of tirzepatide (LY3298176) compared with dulaglutide on major cardiovascular events in participants with type 2 diabetes (SURPASS-CVOT). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04255433; available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>
36. TREASURE-CKD: A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with overweight or obesity and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes (TREASURE-CKD). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT05536804; available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05536804>
37. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225