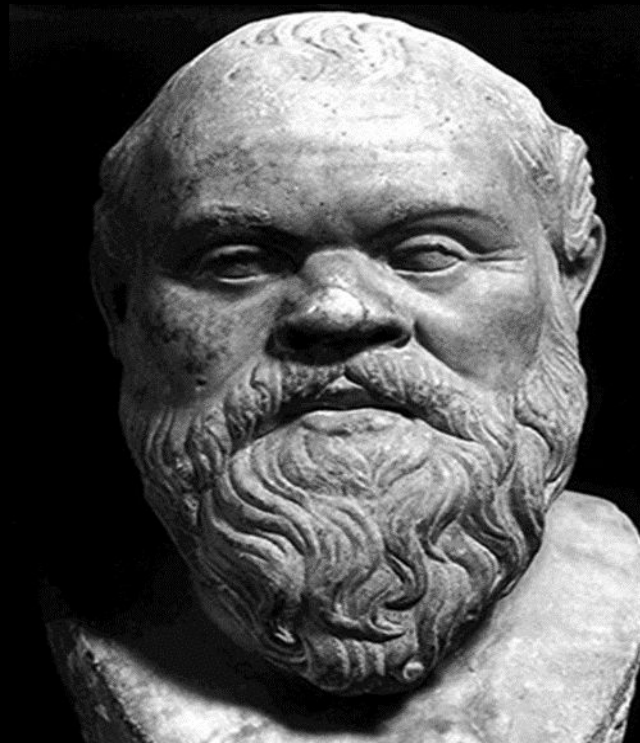


SGLT-2 gátlók: miért hasznosak?

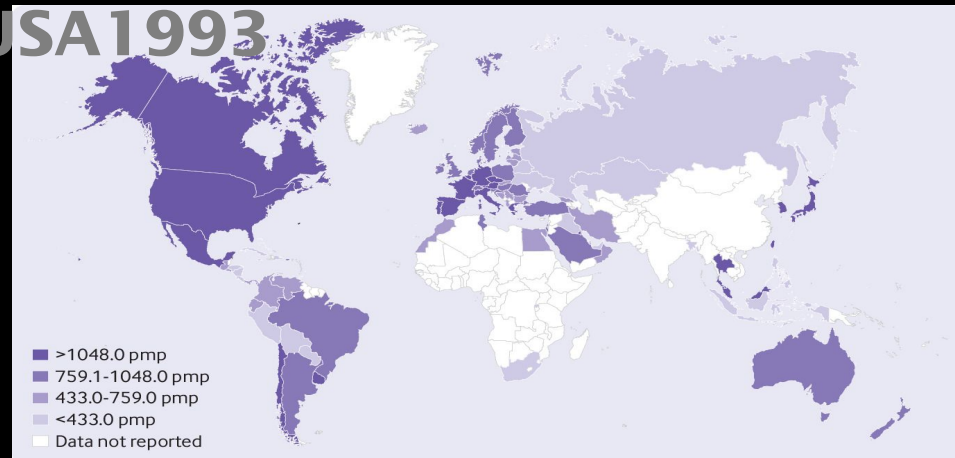


Dr Zsom Lajos

2023

A krónikus vesebetegség trendjei Magyarországon

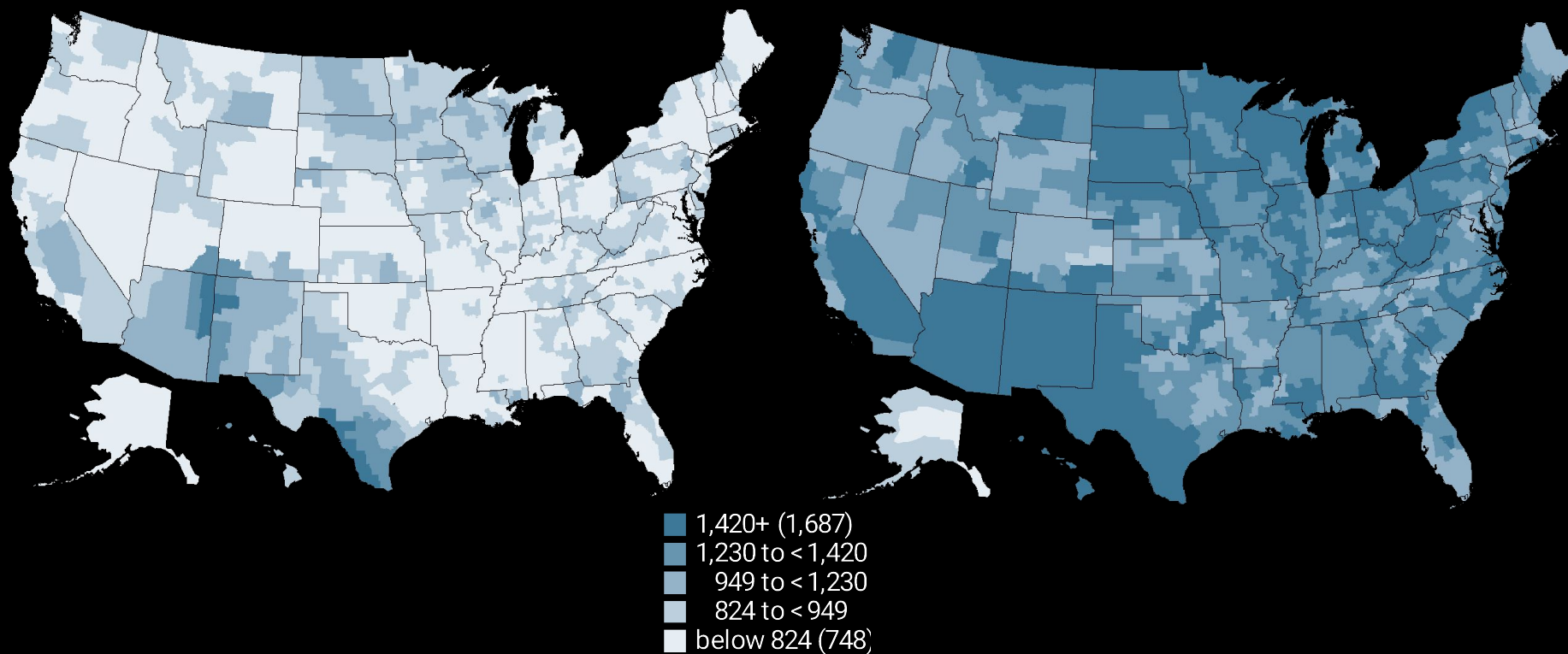
1. Magyar populáció: cukorbetegek 14%-a krónikus vesebeteg
2. Magyar populáció: 72% krónikus vesebetegség nincs diagnosztizálva
3. Általános populáció 2%-a szívelégtelen, a vesebetegek 20%-a szívelégtelen
4. Az összes vesebetegek 41%-a cukorbetegség miatt lett vesebeteg (ez a Fejlett Nyugaton Már >20 éve >55%)
5. Magyarország 2023~USA1993



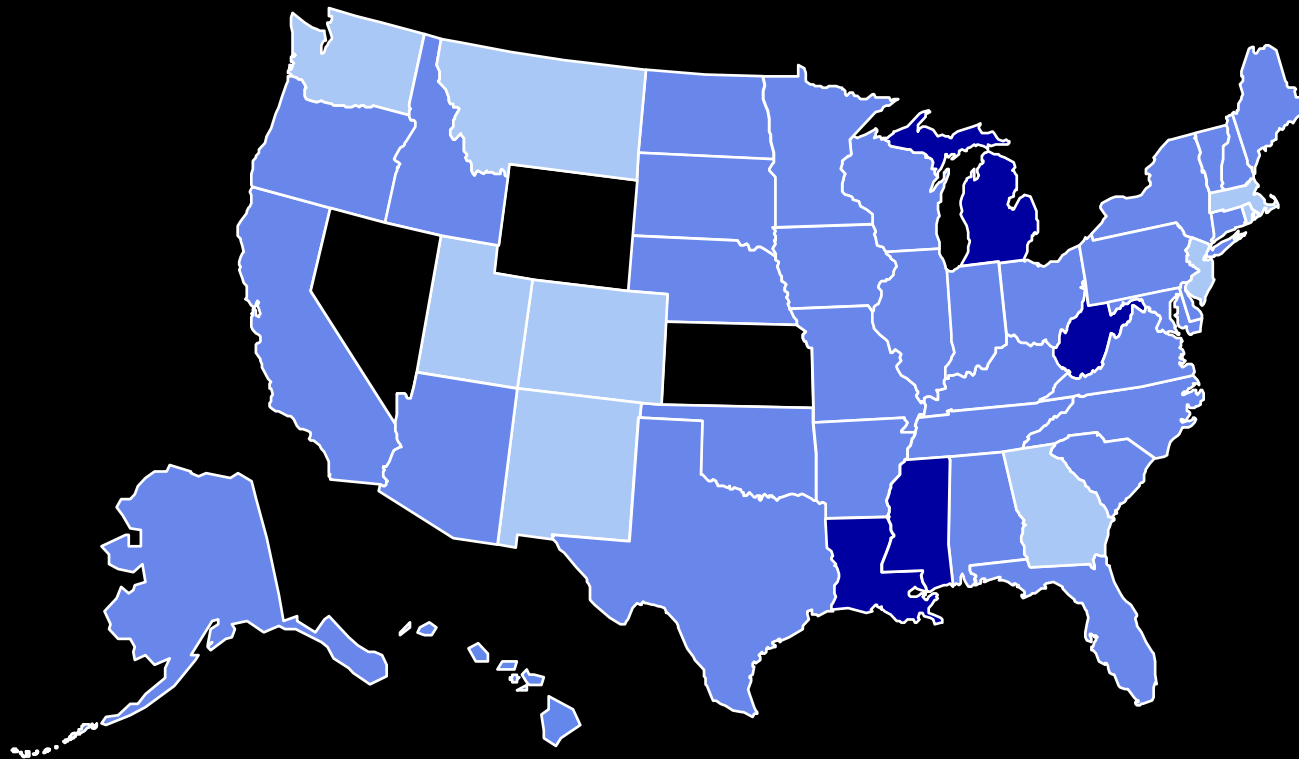
Nézzük csak: mi történt a vesebetegséggel a kilencvenes években az USA-ban?

1991-2001

Végstádiumú vesebetegség növekedése 1991-2001 (per millió lakosra)



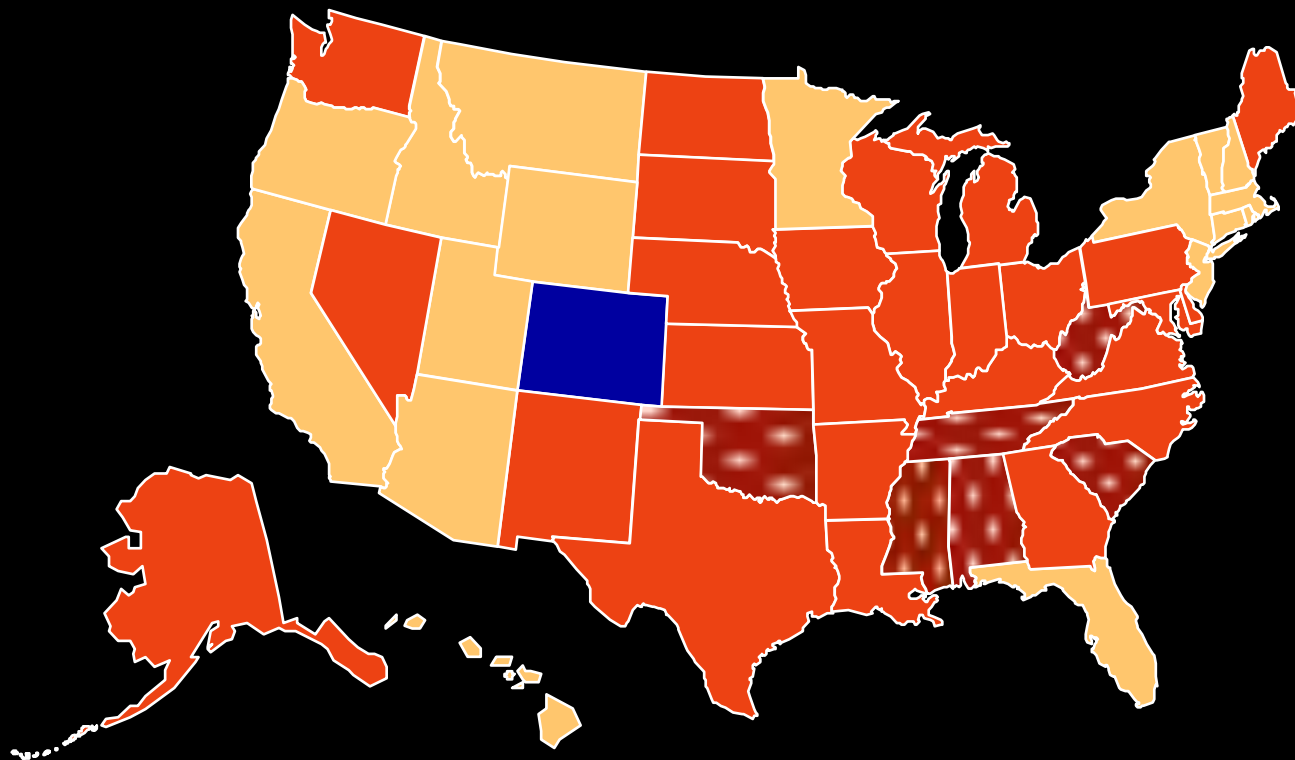
Nézzük csak: mi történt eközben a kóros elhízással az USA-ban? 1991



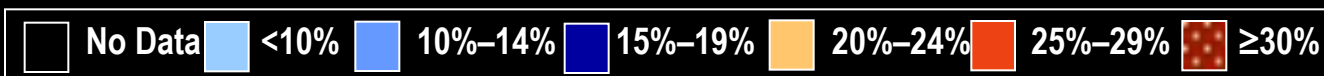
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs. overweight for 5' 4" person)



Nézzük csak: mi történt a kóros elhízással az USA-ban? 2008



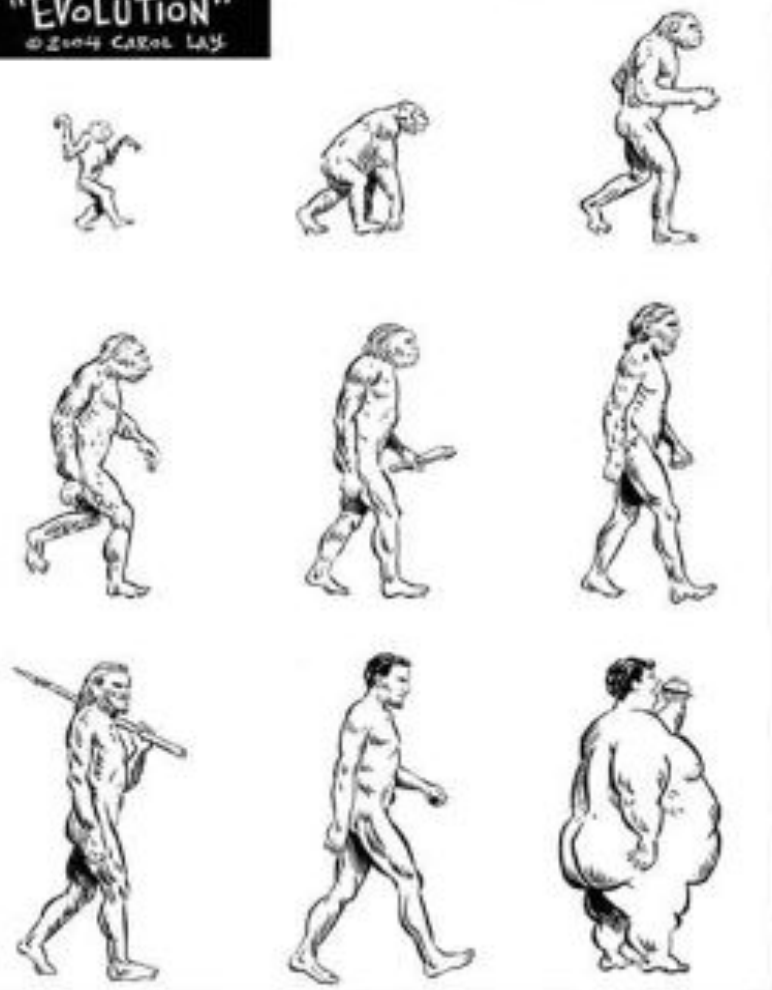
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs. overweight for 5' 4" person)



A Cibus Rapidus evolúciója

"Evolution"

© 2004 CAROL LAY



- Só → hipertenzió
- Fehérje → glomeruláris hipertenzió
- Szénhidrátok → cukorbetegség
- Zsírok → dyslipidemia

avagy

Vadászó-gyűjtögető életforma (*Homo Sapiens*):

sok mozgás, kevés só, kevés hús és gabonafehérje, kevés sav, sok növényi bázis, több kálium, friss ételek, több rost

=**nagyon** alacsony vérnyomás, **nagyon** alacsony koleszterinszint, fehérjeürítés **nincs**

Modern ember (*Homo Consumans*):

kevés mozgás, krónikus stressz, sok állati és gabonafehérje, sok só, sok zsír, sok iparilag előállított szénhidrát, sok sav, kevés növényi rost, kevés bázis és kálium

= „normális”, vagy magas vérnyomás, „normális”, vagy magas koleszterinszint, inzulin rezisztencia, fehérjeürítés gyakori

Nézzük csak: mi történt a kóros elhízással az USA-ban? 2022



A veseorvos rémálma



- ❑ Glükóz-fruktózsörp: metabolikus szindróma, hyperfiltráció
- ❑ Só: bélflóra, érgyulladás, magas vérnyomás
- ❑ Állati fehérje: bélflóra, érgyulladás, hyperfiltráció
- ❑ Foszforsav, szerves savak, telítetlen zsírsavak, mesterséges színezék, tartósítószer, térfogatnövelők:



Metabolikus Szindróma egérben




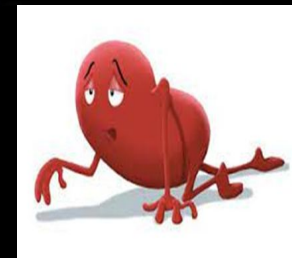
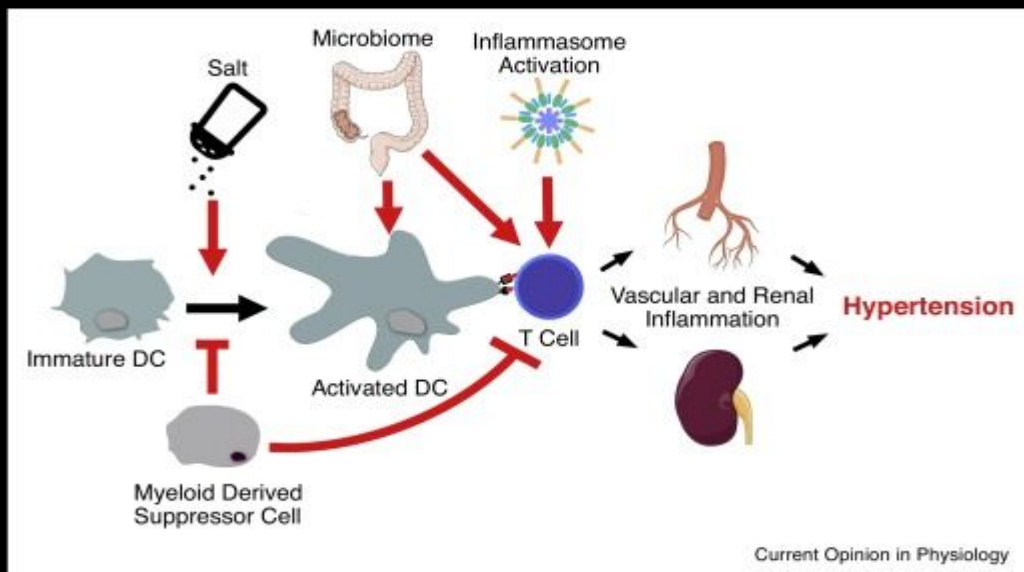
Table 1. *Fructose feeding results in development of traits of the metabolic syndrome*

Diet	TG, mg/dl	Cholesterol, mg/dl	Uric Acid, mg/dl	Insulin, pM
Normal	161 ± 12.5	76 ± 3.2	1.6 ± 0.10	3.0 ± 0.3
Dextrose	107 ± 8.9*	64 ± 2.4*†	1.7 ± 0.09	3.2 ± 0.3
Fructose	373 ± 38.7*	90 ± 4.3*	1.5 ± 0.12	4.8 ± 0.5*

Diet	Proteinuria, mg/dl	Creatinine, ml/min
Normal	33 ± 5.7	1.23 ± 0.04
Dextrose	35 ± 7.5	1.16 ± 0.08
Fructose	73 ± 15.4*	0.96 ± 0.08*

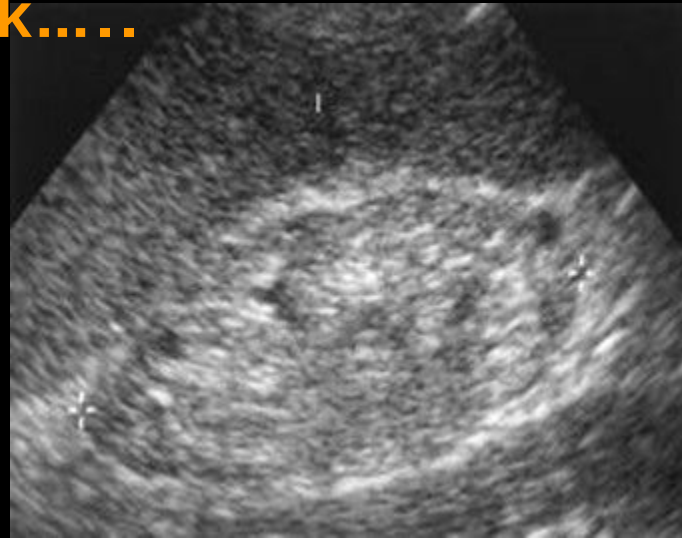
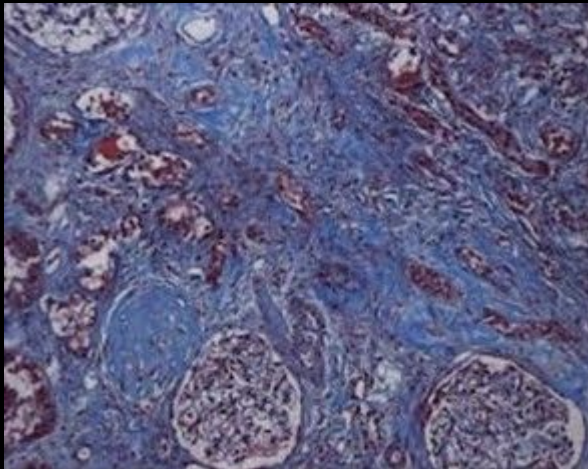
Vese, érrendszer és sóbevitel

- **Só: kevés izzadás, túlzott sóbevitel pozitív mérlege**
- **A vese egy ideig kompenzál, kiválasztja a sok sót**
- **De az évekig tartó ártalom előbb, utóbb aktiválja az immunrendszert érgyulladást keltve a vesén kívül és belül**
- **Dysbiosis, érgyulladás, hypervolémia, magas vérnyomás, hyperfiltráció: cardiorenális szindróma, mely súlyosítja az eredeti folyama** 



A veseelégtelenség=alacsony vesefunkció????

- ▣ A krónikus veseelégtelenség egy lassan előrehaladó folyamat, mely a vese **hegesedésével** és **valamennyi funkciójának sérülésével** jár
- ▣ A vese szűrőfunkciója (eGFR) egy becslés becslésének a becslése, melyet számos pillanatnyi, nem a vesétől függő faktor is aktívan befolyásol: diétás kilengések, folyadékháztartás, vérnyomás, szívfunkció, gyógyszerek.....



A krónikus veseelégtelenség stádiumai

stádium	GFR	klinikai leírása
1.	> 90	vesekárosodás megtartott GFR-el
2.	60-89	enyhén beszűkült GFR
3.	30-59	mérsékelten beszűkült vesefunkció
4.	15-29	súlyosan beszűkült veseműködés
5.	15 <	végstádiumú veseelégtelenség

Egy tanulmány.....

- ▣ Zsom, L.; Zsom, M.; Salim, S.A.; Fülöp, T. Estimated Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease: A Critical Review of Estimate-Based Predictions of Individual Outcomes in Kidney Disease. *Toxins* 2022, 14, 127. <https://doi.org/10.3390/toxins14020127>
- ▣ *Toxins* is an international, peer-reviewed, open access journal **Journal Rank: JCR - Q1 (Toxicology) / Cites core - Q1 (Toxicology)**
Impact Factor: 4.2 (2022); 5-Year Impact Factor: 4.7



eGFR hasznossága mögötti rejtett feltételek

- ▣ A **vesefunkció egésze** a glomeruláris szűrőfunkció mérésével megbecsülhető
- ▣ A szűrőfunkció megbecsülhető egy **ideális anyag egyensúlyi körülmények közötti eliminációjának** mérésével
- ▣ Az ideális anyag helyettesíthető **kreatininnel** figyelmen kívül hagyva nemcsak tubuláris szekrécióját, hanem katabolizmus, vagy izomsérülés, vagy erőltetés miatti változásait
- ▣ A kreatinin **étrendi** variabilitás miatti nagyobb oszcillációinak elhanyagolása
- ▣ A kreatinin eloszlásának **egykompartment modellje** tökéletes keringéssel
- ▣ És talán a legfontosabb: figyelmen kívül hagyva a vese vérellátásának változékonyságát, főleg, ha az autoreguláció sérül

Alacsony eGFR betegség, vagy valódi vesefunkciócsökkenés?

Az alacsony becsült GFR és a progresszív vesepatológia egyenlővé tételének buktatói.

Elméleti:

Az -eGFR csak egyet tükröz az emberi vese számos funkciója közül

-Az eGFR csak lazán korrelál olyan fontos előrejelzőkkel, mint a proteinuria, folyadék állapot, vérnyomás, metabolikus acidózis, vérszegénység, metabolikus csontbetegség, vashiány, gyulladás, tubuláris működés

Klinikai:

- Az eGFR belső, napi ingadozást mutat a táplálékfelvételtől, a perctérfogattól, a folyadékállapottól, a vérnyomástól és a gyógyszerhasználattól, beleértve a RAS-gátlókat is.

Az -eGFR egyedülálló, nem lineáris csökkenési mintázattal rendelkezik az életkorral és vesepatológia nélkül

-Az eGFR variabilitása és meredeksége önmagukban is előrevetítheti az eredményt

Módszertani:

-alulreprezentált populációk, amikor az eGFR-t klinikai markerként validálják

-változó korreláció bizonyos glomerulopathiák és diabéteszes vesebetegség klinikai kimenetelével

A vese és a fehérjeürítés-3

- ▣ A veseelégtelenség meghatározása: csökkent szűrőfunkció vagy legalább két mérésből megállapított **FEHÉRJEVIZELÉS (proteinuria)**
- ▣ Ráadásul a proteinuria mértéke arányos mind a vesebetegség további sorsával, értsd magas proteinuria általában gyors betegség előrehaladást jelöl; hanem
- ▣ A proteinuria mértéke a szív és érrendszeri megbetegedéseket és halálózást is előrevetíti
- ▣ Ráadásul a nagyon magas proteinuria gyakran kifejezetten autoimmun, vagy gyulladásos vesebetegséget jelez

Populációszintű statisztika: eGFR vs. Proteinuria

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories

				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-90			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.
KDIGO 2012

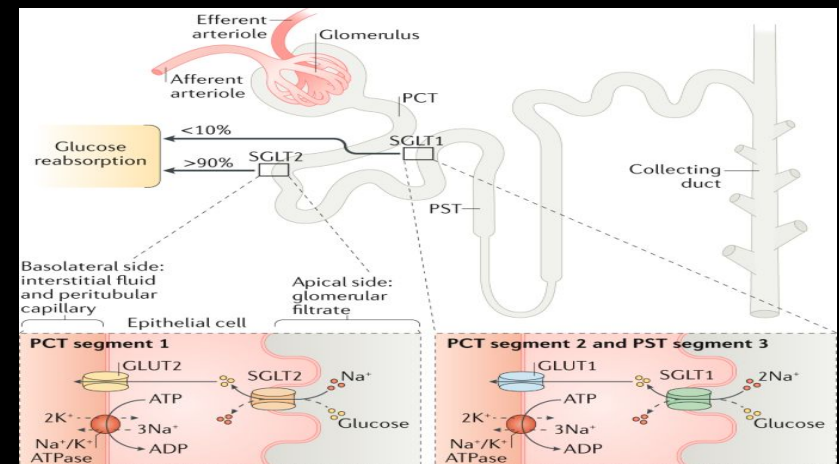
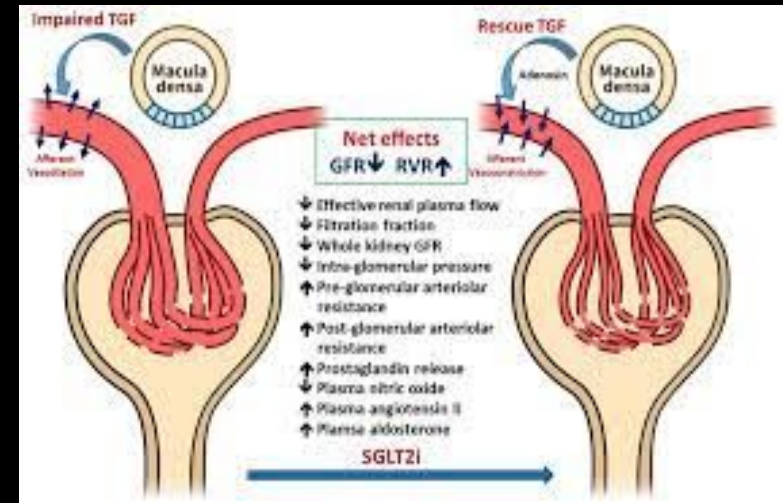
A vese és a fehérjeürítés-10

▣ Amit tudunk:

1. A proteinuria korán megjelenik, ha baj van
2. A proteinuria előrevetíti a vese, szív és érrendszeri problémákat
3. A proteinuria mértéke arányos a baj mértékével
4. A proteinuria szinte mindig valódi bajt jelez
5. A proteinuria könnyen és gyorsan mérhető
6. A proteinuria kezelhető és a csökkenés mértéke előrevetíti a vese, szív és érrendszer javulásának esélyét
7. A proteinuria gyakran jelzi, hogy milyen jellegű betegséggel állunk szemben

Egy gyógyszercsoport, mely.....

- Csökkenti a glomeruláris nyomást és a proteinuriát, de máshogy, mint a RAS gátlás, ezért kombinálható
- Csökkenti a vese energiafelhasználását, a szívelégtelenség progresszióját, így csökkenti az akut veseártalom rizikóját
- Csökkenti a szívelégtelenség előrehaladását, jótékony hatása van a bélflórára, s így csökkenti az érgyulladást



Két klinikai tanulmány: 1. DAPA-CKD

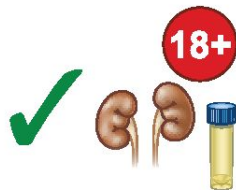
RCT Protocol

Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD)

Rationale and trial protocol

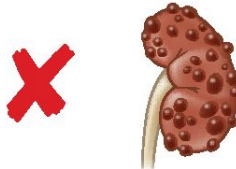


Multicentre ~ 400
Target n = 4300
Patients with and
without type 2 diabetes



18+

≥ 18 years
25–75 ml/min/1.73 m²
uACR ≥ 200 mg/g



Polycystic kidney disease
Lupus nephritis
ANCA vasculitis
Type I diabetes

Interventions



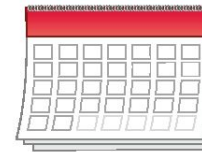
Dapagliflozin
10 mg

1:1



Placebo

Follow-up



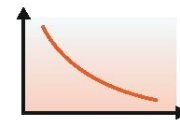
~ 45 months



Event-driven
(681 events)

Primary outcome

Composite renal endpoint



≥ 50% decline
in eGFR



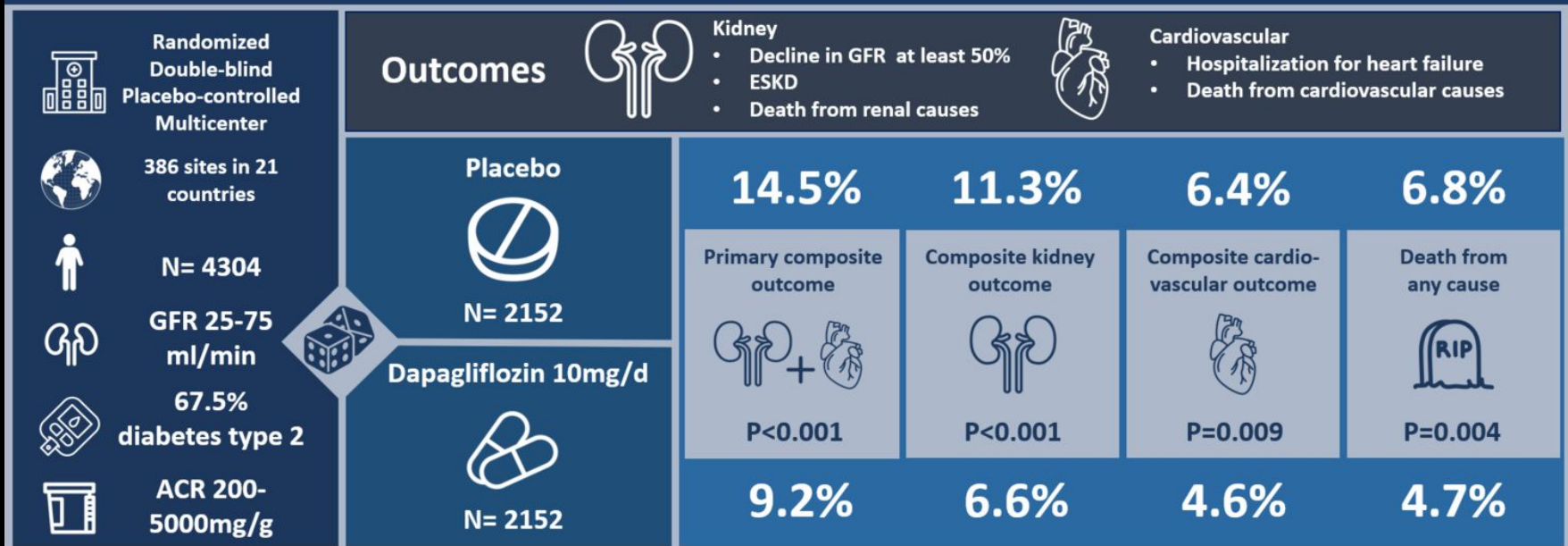
End-stage
kidney disease



Renal or
cardiovascular
death

Két klinikai tanulmány: 1. DAPA-CKD, eredmények

Could dapagliflozin improve kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD?



Conclusion: Among patients with chronic kidney disease, the risk of any composite kidney or cardiovascular outcomes or death was significantly lower with dapagliflozin than with placebo.

Reference: Heerspink HJL *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.

Visual abstract: Denisse Arellano, MD @deniise_am



Két klinikai tanulmány: 2. EMPA-KIDNEY

Is Empagliflozin Beneficial in Patients With Variable Chronic Kidney Disease and Diabetes Status?
EMPA-KIDNEY Collaborative Group



6609 patients randomized



2-year follow up



eGFR \geq 20-45 ml/min/1.73 m²
or

eGFR \geq 45-90 ml/min/1.73 m²
and



Urine Albumin to creatinine ratio of > 200 mg/g

	Progressive CKD* or CV death	Hospitalization for CHF or CV death	Hospitalization any cause (per 100 patient yrs)
Placebo n=3305	16.9%	4.6%	29.2
Empagliflozin 10mg n=3304	13.1%	4.0%	24.8
	HR 0.72 (0.64-0.82) p< 0.001	HR 0.84 (0.67-1.07) p=0.15	HR 0.86 (0.78-0.95) p= 0.003

*sustained 40% eGFR decline / eGFR <10 ml/min / ESKD

Results were consistent in patients with and without diabetes

Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease: The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. N Engl J Med. 2022 Nov 4. doi: 10.1056/NEJMoa2204233

Conclusion: Among a wide range of patients with CKD who were at risk for progression, empagliflozin therapy led to a lower risk of progression of CKD or death from cardiovascular causes than placebo.

@brian_rifkin

EMPA-KIDNEY gyöngyszemek

- ▣ **Hatékony proteinuria csökkentés: minél nagyobb a proteinuria, annál fontosabb**
- ▣ **Akut veseelégtelenség: csökkent rizikó, tehát aki erre hajlamos (főleg cukorbetegség rossz vérellátással, **szívelégtelenséggel**, és már előrehaladott veseelégtelenséggel) később kerülnek dialízisre még akkor is, ha a fehérjeürítésük már nem jelentős**
- ▣ **Mellékhatások minimálisak (és részben megelőzhetőek): nem magas cukor ketoacidosis, gombás fertőzések, amputációk (de: ha éhezés szünet, személyes higiénia, lábfekély)**
- ▣ **Széles spektrum: nem csak cukorbetegségben, hanem sokféle proteinuriás krónikus vesebetegségben hatásos**

Proteinuriás vesebetegség-terápiás lehetőségek

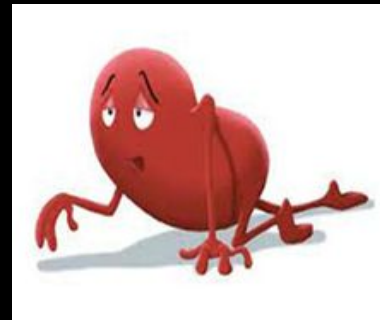
1. ACE gátlók, ARB általában equivalentek és hatásosak, de: gyakran nem elegendő és hyperkalémiát, valamint csökkent szűrőfunkciót okozhatnak, főleg kiszáradás, alacsony vérnyomás (akut betegség), NSAID szedés, vagy időskori atherosclerosis okozta ischémiás nephropathia, alvási apnoe, COPD, májbetegség esetén
2. Spironolakton kevesebb hatás, több hyperkalemia
3. SGLT-2 antagonisták effektíve csökkentik a proteinuriát, nem csupán diabetesben, hanem egy sor proteinuriás, tehát valódi, intrinsic vesebetegségben
4. SGLT-2 antagonisták nemcsak a proteinuriát csökkentik, hanem javítják a szív és érrendszeri, valamint a vese szövődeményeket (akut veseelégtelenség) is, nagyjából azzal, hogy akutan csökkentik a glomeruláris nyomást és GFR-t, majd stabilizálják azt, valamint a proximális tubulus energiafelhasználását is csökkentik

Az SGLT-2 proteinuria csökkentő hatása saját praxisunkban

1. **Diabetes Mellitus, FSGS, IgA nephropathia, MN: a leggyakoribb glomerulopathiák**
2. **Additív: kombinációban RAS gátlással**
3. **Nem okoz hyperkalémiát**
4. **Nem befolyásolja lényegesen a vérnyomást**
5. **Nem befolyásolja lényegesen a vércukrot**
6. **Nem befolyásolja a folyadékháztartást lényegesen**
7. **Maximális RAS gátlásra ráépítve gyakran drámai hatás, akár félbevághatja a proteinuriát**
8. **Empaglifozin/Dapaglifozin KDIGO: KEZDENI CSAK eGFR 20/25 felett, de szívelégtelenségben ez alatt is adható; dialízisnél abbahagyni!**

Összefoglalás-1

1. **A krónikus vesebetegség a modern nyugati diéta és életmód elterjedésével párhuzamosan Magyarországon is egyre gyakoribb**
2. **A krónikus vesebetegség terjedésében a só, ipari szénhidrátok, túlzott állati fehérje és adalékanyagok szerepe kiemelkedő**
3. **A krónikus vesebetegség szorosan összefügg a bélflóra, a szív és érrendszer krónikus károsodásával és gyakran először hyperfiltrációban és proteinuriában jelenik meg**



Összefoglalás-2

1. Az SGLT-2 gátlók csökkentik a glomeruláris nyomást és ezzel csökkentik mind az eGFR-t, mind a proteinuriát, a hyperfiltráció káros hatásait részben csökkentik, így stabilizálják a vesefunkciót
2. Vesevédő funkciójuk additív és kombinálható RAS gátlással
3. A proximális tubulusok energiafelhasználásának csökkentése, a szívelégtelenség progressziójának lassítása az akut veseártalom következményeit is csökkentheti előrehaladott, elsősorban diabeteses vesebetegségben
4. Az SGLT-2 gátlók közvetve a szív és érrendszert és a bélflórát is védik, így csökkentik a hospitalizációt és a halálozást is mind cukorbetegekben, mind proteinuriás vesebetegekben általában

