

Az SGLT2-gátlók hatásának vizsgálata a kardiometabolikus egészségre

Ph.D. Tézisfüzet

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Vezető: Dr. Bogár Lajos Bogár, DSc

Ph.D. Program:

Kardiovaszkuláris és Munkaegészségügyi-Műveleti Medicina

Programvezető:

Dr. Tóth Kálmán, DSc.



Szerző:

Dr. Szekeres Zsolt János

Témavezető:

Dr. Szabados Eszter, Ph.D., Med. habil.

I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

PTE OGYDHT

Pécs, 2023

Rövidítések listája

ALT: Alanin-aminotranszferáz

AMPK: Adenozin-monofoszfát aktivált protein-kináz

AST: Aszpartát-aminotranszferáz

AUC: Görbe alatti terület

BMI: Testtömeg index

CD: Differenciálódási klaszter

CHD: Koszorúér-betegség

CKD: Krónikus vesebetegség

CRP: C-reaktív protein

CVD: Szív-érrendszeri betegség

DGAT2: Diacilglicerin-O-aciltranszferáz 2

ELISA: Enzimhez kötött immunszorbens vizsgálat

FFA: Szabad zsírsav

FGF21: Fibroblaszt növekedési faktor 21

GGT: Gamma-glutamil transzferáz

HbA1c: Hemoglobin A1c

HFpEF: Megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség

HFmrEF: Enyhén csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség

HFrEF: Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség

HDL: Nagy sűrűségű lipoprotein

Lb: Nagy, lebegő

LDL: Alacsony sűrűségű lipoprotein

mTOR: Emlős rapamicin-célpont

PPARs: Peroxiszóma proliferáció aktiválta receptorok

ROC: Vevő működési karakterisztika

Sd: Kis, sűrű

SGLT: Nátrium-glükóz-kotranszporter

SLC5: Oldott molekulát hordozó transzporter 5

SPSS: Statistical Product and Service Solutions

T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

TC: Összkoleszterin

TG: Trigliceridek

TSH: Pajzsmirigyserkentő hormon

USA: Amerikai Egyesült Államok

UTIs: Húgyúti fertőzések

VAT: Viscerális zsírszövet

WHO: Egészségügyi Világszervezet

Bevezetés

A kardiovaszkuláris betegségek (CVD) vezető halálokok világszerte, a becslések szerint évente mintegy 18 millió mortalitásért felelősek. A CVD okozta halálozások több mint 80%-a miokardiális infarktus és cerebrovaszkuláris stroke miatt következik be.

A kardiovaszkuláris betegségek legfontosabb rizikótényezői a hipertónia, a dyslipidaemia, a diabetes mellitus, az egészségtelen táplálkozás, a fizikai inaktivitás, a dohányzás és az alkoholfogyasztás. Ezek emelkedett vérnyomáshoz, vércukorszinthez, vérlipid-szinthez, túlsúlyhoz és elhízáshoz vezethetnek, melyek direkt rizikótényezői az atherosclerotikus folyamatoknak.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a túlsúlyt és az elhízást abnormális vagy túlzott zsírfelhalmozódásként határozza meg, mely már kockázatot jelent az egészségre. Az obezitás számos betegség alapja lehet, mint például a 2-es típusú diabetes mellitus, kardiovaszkuláris betegségek, hipertónia, dyslipidaemia, bizonyos neoplasztikus betegségek, továbbá pulmonológiai, nefrológiai, reumatológiai, bőrgyógyászati, neuropszichológiai és vázizom-betegségek, amelyek mind korai mortalitáshoz és morbiditáshoz vezetnek. A kóros zsírszövet, különösen a diszfunkcionális viscerális zsírszövet (VAT) kulcsfontosságú összetevője számos anyagcsere-rendellenességnek, beleértve az inzulinrezisztenciát, a glükóz intoleranciát és az atherogén dyslipidaemiát, amelyet magas triglicerid, apolipoprotein B és LDL-koleszterin, és csökkent HDL-koleszterin szint jellemez. Ezeket a rendellenességeket alacsony szintű szisztémás gyulladás is kíséri.

Az obezitás alacsony szintű krónikus gyulladást tart fenn a pro-inflammatorikus hormonok és molekulák szintjének emelkedésén keresztül. Az elhízás gyulladást előidéző pontos mechanizmusai nem teljesen tisztázottak, azonban számos, egymással összefüggő jelátviteli útvonalat foglal magába. Kiindulópontja a diszfunkcionális adipocytá, amely pro-inflammatorikus citokineket, adipokineket termel, melyek lokális és szisztémás gyulladást indukálnak, melyet a visceralis zsírszövet immunsejt infiltrációja is kíséri.

Az adipokinek, vagy adipocitokinek, a zsírszövet által termelt citokinek, Részt vesznek az éhségérzet és az immunrendszer szabályozásában, továbbá fontos szerepet játszanak az obezitáshoz köthető alacsony-szintű inflammatorikus állapot, a metabolikus szindróma, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus és atherosclerosis kialakulásában is. Ezek közé a molekulák közé soroljuk többek között a leptint is. A leptin döntő szerepet játszik a testsúly és az energiahomeosztázis szabályozásában. A hipotalamuszra, az agy azon régiójára hat, amely szabályozza az étvágyat és a metabolizmust, elnyomva az éhségérzetet és növelve az

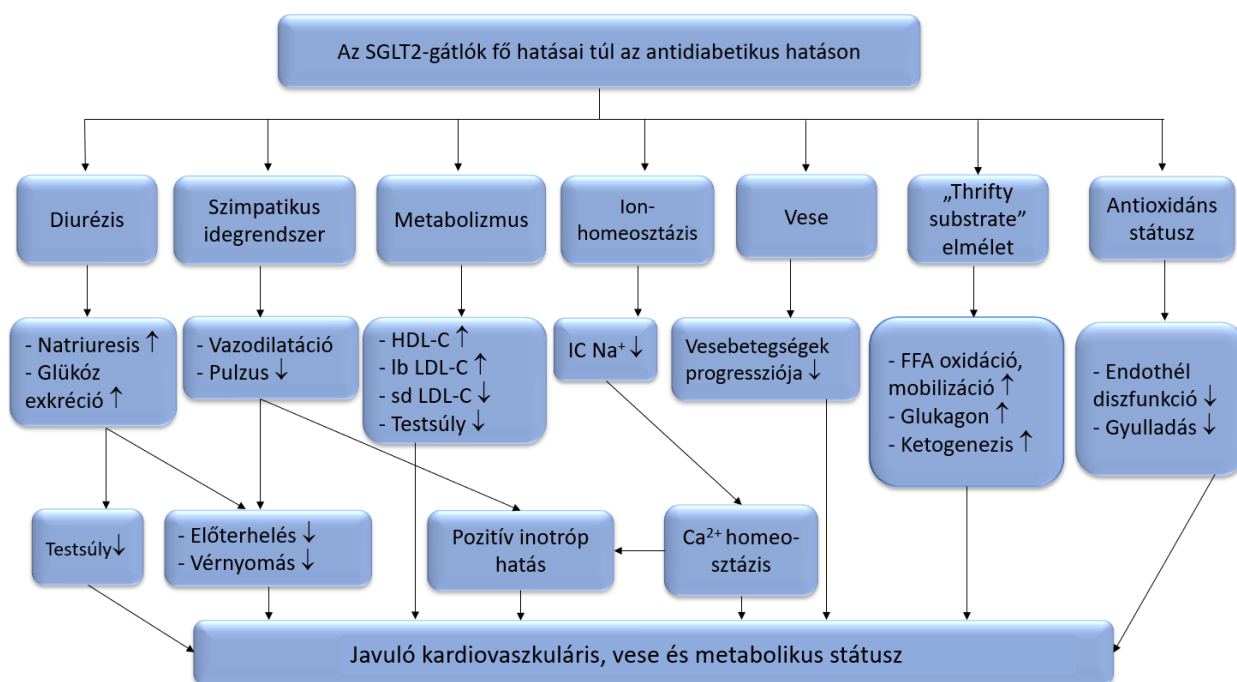
energiafelhasználást. Obezitásban a leptin termelődése fokozódik, melynek háttérében gyulladásos folyamatok állhatnak. A leptin transzkripcióját a hypoxia és gyulladásos mediátorok indukálják. Az emelkedett leptin szint ellenére, a leptin hatásában csökkenés észlelhető, melyet leptin rezisztenciának nevezünk, ilyenkor a hipotalamusz kevésbé érzékeny a leptin hatásaira. Ez az éhségérzet és az energiahomeosztázis felborulásához vezet, ami hozzájárul az obezitás okozta metabolikus változásokhoz. A leptin rezisztencia kialakulásának pontos mechanizmusa nem teljesen ismert. Jelenlegi feltételezések szerint a leptin rezisztencia háttérében is krónikus gyulladás áll, amely rontja a leptin jelátvitelét a hipotalamuszban. A leptin rezisztencia szerepet játszik az inzulinrezisztencia és a T2DM kialakulásában is.

A nátrium-glükóz kotranszporterek (SGLT) az emlős eredetű, transzporter 5 (SLC5) membránfehérjék egyik családjába tartoznak, amelyek kritikus szerepet játszanak a sejtek plazmamembránján keresztül történő glükóz transzportjának regulációjában. A nátrium-glükóz kotranszporter 2 egy membránfehérje, amely elsősorban a vese proximális tubulusainak S1 és S2 szegmenseiben expresszálódik. Az SGLT2 a koncentrációgradiensnek megfelelően transzportálódó nátriumionok (Na^+) energiáját használja fel a glükóz szállítására a koncentrációgradienssel szemben. Az SGLT2 a vese proximális tubulus sejtmembránjának külső felületén egy nátrium-ionhoz és egy glükózmolekulához is kötődik. Ez a kötődés konformációváltozást eredményez az SGLT2-ben, ami lehetővé teszi, hogy a fehérje nátriumot és glükózt transzportáljon a sejtmembránon keresztül a sejt belsejébe. A sejtbe jutva a glükóz és a nátrium különböző transzporterekkel keresztül transzportálódik ki a sejtől, majd a keringésbe.

Az SGLT2-inhibitorok az antidiabetikus gyógyszerek egy viszonylag új csoportja. Az SGLT2 inhibíciójával ezek a gyógyszerek csökkentik a keringésbe visszaszívott glükóz mennyiségét, ami a diurézissel való fokozott glükóz-exkrécióhoz és a vércukorszint csökkenéséhez vezet. Ez a hatásmechanizmus független az inzulintól, és nem növeli a hypoglikémia kockázatát, amely több más orális antidiabetikum gyakori szövődménye.

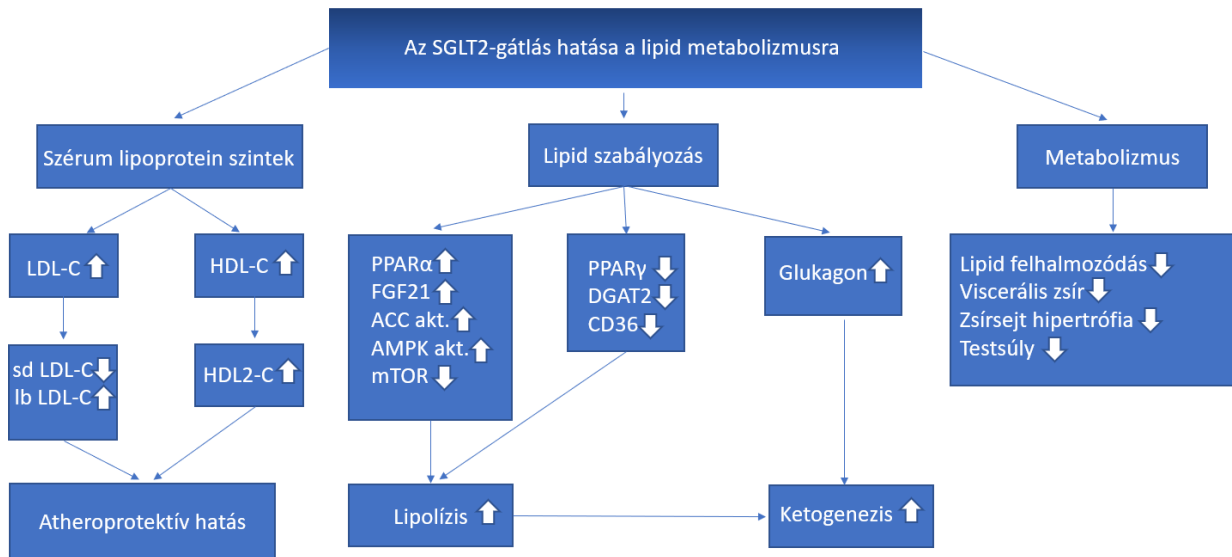
Az SGLT2 gátlása számos mechanizmuson keresztül befolyásolja a kardiometabolikus állapotot, illetve kimutatták, hogy csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás kockázatát, a szívelégtelenség súlyosbodását, valamint javítja a szívelégtelenségben szenvedő betegek állapotát, mind a csökkent, mind megtartott ejekciós frakció esetén (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF). Továbbá az SGLT2-gátlóknak renoprotektív hatása is van. A vesebetegség hagyományos rizikótényezőire (mint például a hipertónia, hiperglikémia és testsúly) gyakorolt pozitív hatásuk mellett az is feltételezhető, hogy csökkentik az intraglomeruláris nyomást, megváltoztatják a renin-aldoszteron-angiotenzin rendszer aktiválódását és eltolják a vese anyagcseréjét a ketontestek felhasználása felé. Az SGLT2-inhibitorok egyik potenciális hátránya a húgyúti

fertőzések (UTI) és a genitális fertőzések, például a gombafertőzések és a bakteriális fertőzések fokozott kockázatával való korrelációjuk. Ezek a mellékhatások feltehetően a vizelet megnövekedett glükóztartalmának tulajdoníthatók, ami elősegítheti a baktériumok és gombák szaporodását. Ezen fertőzések kockázatának minimalizálása érdekében az SGLT2-gátlókat szedő betegeknek azt tanácsoljuk, hogy tartsák be a megfelelő higiénit, és azonnal forduljanak orvoshoz, ha urogenitális fertőzések tüneteit észlelik.



1. ábra Az SGLT2-gátlók fő hatásai túl az antidiabetikus hatáson. HDL-C: magas sűrűségű lipoprotein koleszterin; lb LDL-C: nagy, lebegő, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; sd LDL-C: kis, sűrű, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; TG: trigliceridek; IC Na⁺: intracelluláris nátrium-ion; FFA: szabad zsírsavak; ↑: emelkedés; ↓: csökkenés¹⁰⁵.

Számos tanulmány számolt be az összkoleszterin (TC) és a trigliceridek (TG) szérumszintjének csökkenéséről az SGLT2-inhibitor terápia következtében, azonban nincs egyetértés a HDL-koleszterin és az LDL-koleszterin szérumszintjében megfigyelt változásokról. Az SGLT2 gátló terápia különféle utakon keresztül növeli a ketontestek termelését. A vércukorszint csökkenése például fokozza a glukagon termelődését, ami elősegíti a ketogenezist.



2. ábra Az SGLT2-gátlás hatása a lipid metabolizmusra. LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; sd LDL-C: kis, sűrű, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; lb LDL-C: nagy, lebegő, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin; HDL-C: magas sűrűségű lipoprotein koleszterin; PPAR α : peroxiszóma proliferáció aktiválta receptor- α ; FGF21: fibroblaszt növekedési faktor 21; ACC akt.: acetyl-CoA karboxiláz aktiváció; AMPK akt.: adenzin-monofoszfát aktivált protein-kináz aktiváció; mTOR: emlős rapamicin-célpont; PPAR γ : peroxiszóma proliferáció aktiválta receptorok- γ ; DGAT2: diacilglicerín-O-aciltransferáz 2; CD36: differenciálódási klaszter 36; ↑: növekedés; ↓: csökkenés¹⁰⁵.

A jelen munka célkitűzései

A metabolikus paraméterek, a leptin és az SGLT2-gátló empagliflozin klinikai vizsgálata obez és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében

Az elhízás és a T2DM közötti kapcsolatot régóta ismert, és magyarázza a T2DM magas előfordulását. A 2-es típusú diabetes mellitus számos vaszkuláris szövődményhez köthető. A mikrovaszkuláris szövődmények közé tartozik a diabeteses vesebetegség, a retinopátia és a neuropátia, míg a makrovaszkuláris szövődmények közé tartoznak a koszorúér, a cerebrovaszkuláris és a perifériás érbetegségek. A T2DM-ben szenvedő betegek kezelésének fő célja a megfelelő glikémiás kontroll elérése, a testsúly csökkentése és az vaszkuláris, valamint a célszervi károsodás megelőzése. Az új antidiabetikus terápiák, mint például a nátrium-glükózkotranszporter 2 gátlók új megközelítést kínálnak az inzulinrezisztencia és a hiperglikémia által okozott szövődmények megelőzésére vagy enyhítésére. Vizsgálatunk célja bizonyos laboratóriumi paraméterek, például lipidek, gyulladáscsökkentő markerek, vércukorszint, glikált hemoglobinszint, vesefunkció, leptin szint, valamint a testtömegindex, a testzsír és a viscerális testzsír százalék vizsgálata volt obez és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegpopulációban, valamint az empagliflozin-kezelés hatásának vizsgálata.

Anyagok és módszerek

Vizsgálati alanyok

2019 és 2022 között 102 beteget (35 nőt, 67 férfit) vontunk be vizsgálatunkba. A betegek a Pécsi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikájának ambuláns és fekvőbeteg osztályaiából kerültek toborzásra több orvos által. Önként vállalták, hogy részt vesznek vizsgálatunkban, amely során aláírtak egy tájékozott beleegyező nyilatkozatot. Az alcsoport elemzést a különböző metabolikus állapotok alapján végeztük. Azokat a betegeket, akik nem szenvedtek 2-es típusú diabetes mellitusban és nem voltak obezek, a C csoportba (20 beteg) soroltuk, amelyet kontrollcsoportnak nevezünk el. A diabetes nélküli, de obez betegeket az O (obez) csoportba soroltuk (20 beteg). A 2-es típusú diabetesben szenvedő, de nem obez betegeket a D csoportba (diabeteses) soroltuk (19 beteg). Az obez és diabeteses betegek az OD (obez és diabeteses) csoportba sorolódtak (19 beteg). Az obez és diabeteses betegeket, akik legalább 3 hónapig empagliflozin-kezelésben részesültek, az ODE csoportba soroltuk (20 beteg). A betegeket obeznek osztályoztuk, ha BMI értékük $30,0 \text{ kg/m}^2$ vagy annál magasabb volt.

Vérnyomáscsökkentő, antidiabetikus és anti-hiperlipidémiás terápiákat rögzítettük a betegek anamnéziséből, valamint az egyéb ismert betegségeiket is, mint például a diabetes mellitust, a hipertóniát és a kardiovaszkuláris betegségeket. A kizárási kritériumok közé a következők tartoztak: aktív neoplasztikus betegség, a hozzájárulási űrlap aláírásának megtagadása, valamint a korábbi SGLT2-inhibitor terápia a C, O, D, és OD csoportok esetében

Antropometriai mérések

A betegek testösszetételét az Omron HBF-511 testösszetételi mérleg (Omron HealthCare Co., Ltd., Kyoto, Japán) segítségével értékeltük. A testsúly, a BMI, a testzsír százalék, valamint a zsigeri testzsír százalék egyaránt mérésre kerültek. A magasságot mérőszalaggal mértük.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az éhomi laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk minden betegnél. Ezek közé tartozik a teljes vérkép (vörös- és fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám, hemoglobinszint, hematokrit), fibrinogén, alapvető metabolikus panel (étkezés előtti glükóz, nátrium, kálium, kalcium, vér karbamid-nitrogén és kreatinin szintje), lipid panel (teljes koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin és triglicerid szint), májpanel (aszpartát-transzamináz (AST), alanin-transzamináz (ALT), gamma-glutamil-transzferáz (GGT) szint), HbA1c-szint és a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) szintje.

Immunoassay vizsgálatok

A plazma leptin-1 szintjét duplikálva mértük enzimhez kötött immunsorbens vizsgálat (ELISA) kittel (katalógusszám: RD191001100). A vérmintákat $2500 \times g$ -vel centrifugáltuk 10 percig. A kinyert plazmát -70 °C -on tároltuk aliquot részletekben a vizsgálatig. A teszteket a gyártó ajánlásaival összhangban végeztük, 0,08, illetve 0,2 ng/ml kimutatási határértékkel. (BioVendor GmbH., Brno, Cseh Köztársaság).

Statisztikai analízis

IBM SPSS statistics, 28.0.0 verzió. (SPSS, Chicago, IL, USA, 2022); statisztikai szoftver került használatra a leíró elemzések elvégzése és a minta leírása során. Az adatok átlag \pm szórásaként vannak feltüntetve.

A folytonos változók közötti különbségeket egyirányú ismételt ANOVA statisztikai teszttel (Tamhane post-hoc teszt) értékeltük a Kolmogorov–Smirnov teszt elvégzését követően, hogy ellenőrizzük az adateloszlás normalitását. A folytonos változók nem tértek el a normál eloszlástól. A kategorikus változók esetén az adatok százalékos arányban és előfordulási gyakoriságban (abszolút szám a teljes számhoz viszonyítva) jelennek meg. A különbségeket khí-négyzet próbával értékeltük.

A HbA1c, LDL, triglicerid, kreatinin, hemoglobin és zsigeri zsír leptin értékeire vonatkozóan többváltozós lineáris regressziót és stepwise regression elemzést végeztünk.

Különbféle modellekkel, köztük a leptinnel, a HbA1c-vel és a zsigeri zsírral többszörös regressziós analízist végeztünk a multikollinearitás elvét figyelembe véve, hogy feltárjuk, mely tényezők jelzik előre a cukorbetegség és az elhízás előfordulását.

A változók diagnosztikai erejét a vevő működési karakterisztika (ROC) görbe alatti terület (AUC) segítségével értékeltük. Az előrejelzett valószínűségeket a bináris logisztikus regressziós analízissel előállított változókból számítottuk ki, amelyben $p \leq 0,05$ volt statisztikailag szignifikáns.

Eredmények

Testtömeg-index, testzsír és zsigeri zsír

A BMI szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportban az obez ($p < 0,001$), az obez és diabeteses ($p < 0,001$), valamint az empagliflozinnal kezelt csoporthoz ($p < 0,001$) képest. Szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a diabeteses csoportban az obez ($p < 0,001$), az obez és diabeteses ($p < 0,001$), valamint az empagliflozinnal kezelt csoporthoz ($p < 0,001$) képest. A BMI szignifikánsan alacsonyabb volt az empagliflozinnal kezelt csoportban az obez és diabeteses csoporthoz viszonyítva ($p < 0,001$). Nem volt szignifikáns különbség a többi csoport között.

A testzsír szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportban az obez ($p < 0,001$), valamint az obez és diabeteses ($p < 0,001$) csoportokhoz viszonyítva. Szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a diabeteses csoportban az obez ($p = 0,001$), valamint az obez és diabeteses ($p = 0,001$) csoportokhoz viszonyítva. A testzsír szignifikánsan alacsonyabb volt az empagliflozinnal kezelt csoportban, mint az obez ($p < 0,001$) és az obez és diabeteses ($p = 0,002$) csoportokba. A többi csoport között nem volt szignifikáns különbség.

A zsigeri zsír szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportban az obez ($p < 0,001$), az obez

és diabeteses ($p < 0,001$), valamint az empagliflozinnal kezelt ($p < 0,001$) csoportokhoz képest. Szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a diabeteses csoportban az obez ($p < 0,001$), az obez és diabeteses ($p < 0,001$), valamint az empagliflozinnal kezelt ($p < 0,001$) csoportokhoz képest. A zsigeri zsír szignifikánsan alacsonyabb volt az empagliflozinnal kezelt csoportban az obez és diabeteses csoporthoz ($p < 0,014$) viszonyítva. A többi csoport között nem volt szignifikáns különbség.

Hemoglobin-szint

A hemoglobinszint szignifikánsan magasabb volt az empagliflozinnal kezelt csoportban, mint a diabeteses, valamint az obez és diabeteses csoportokban ($p = 0,004$ és $p < 0,001$). Nem volt szignifikáns különbség a diabeteses, illetve az obez és diabeteses csoportok között ($p = 0,850$). Az obez csoport hemoglobinszintje szignifikánsan magasabb volt az obez és diabeteses csoporthoz képest, és szignifikánsan alacsonyabb volt a szintje az empagliflozinnal kezelt csoporthoz képest ($p = 0,033$, illetve $p = 0,007$) (1. táblázat).

1. Táblázat Laboratóriumi paraméterek a különböző csoportokban. C = kontroll csoport, n = betegek száma, O = obez csoport, D = diabeteses csoport, OD = obez és diabeteses csoport, ODE = empagliflozinnal kezelt obez diabeteses csoport, g = gramm, l = liter, mmol = millimól, ml = milliliter, CRP = C-reaktív protein, mg = milligramm, μmol = mikromól, HDL = nagy sűrűségű lipoprotein, LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein, ng = nanogramm, G = giga, T = terra, mIU = milli-nemzetközi egység, # = statisztikailag szignifikáns különbség a C csoporthoz képest, ## = statisztikailag szignifikáns különbség az O csoporthoz képest, *= statisztikailag szignifikáns különbség a D csoporthoz képest, ** = statisztikailag szignifikáns különbség az OD csoporthoz képest, *** = statisztikailag szignifikáns különbség az ODE csoporthoz képest.

Csoportok	C (n = 20)	O (n = 20)	D (n = 19)	OD (n = 19)	ODE (n = 20)
Hemoglobin, g/l	141.85±20.16	139.85±11.85 ^{***}	133.79±18.20 ^{***}	126.32±14.72 ^{***}	152.90±10.56 ^{***}
Vércukor, mmol/l	5.48±0.85 ^{***}	5.62±1.17 ^{***}	6.79±1.95 [#]	6.20±1.53 [#]	7.01±1.61 [#]
HbA1c, %	5.48±0.08 ^{***}	5.67±0.93 ^{***}	6.72±0.34 [#]	6.39±0.15 [#]	7.68±0.33 [#]
CRP, mg/l	1.93±0.43	6.81±2.08	3.83±1.08	4.55±1.61	3.94±0.60
Karbamid, mmol/l	6.30±0.75	5.22±0.32 ^{**}	6.34±0.42	9.69±0.28 ^{***}	5.71±0.31 ^{**}
Kreatinin, µmol/l	83±3.99	81.55±3.42 ^{od}	94.68±3.75	120.26±9.75 ^{***}	81.71±3.87 ^{**}
Összkoleszterin, mmol/l	4.73±0.25	4.44±0.26	3.79±0.24	4.12±0.36	4.12±0.28
HDL, mmol/l	1.33±0.08	1.25±0.06	1.11±0.05	1.10±0.08	1.06±0.05
LDL, mmol/l	3.15±0.25	2.58±0.21	2.21±0.22	2.38±0.31	2.21±0.23
Trigliceridek, mmol/l	1.76±0.38	1.77±0.27	1.81±0.19	1.78±0.22	1.88±0.16
Leptin, ng/ml	5.97±0.70	19.42±3.06	10.33±2.21	29.86±3.61	17.43±2.99
Fehérvérsejt-szám, G/l	6.87±2.12	7.25±2.28	6.90±1.77	7.93±1.76	8.39±1.83
Vörösvértest-szám, T/l	4.58±0.43	4.68±0.64	4.74±0.67	4.32±0.50	5.07±0.36
Vérlemezke-szám, G/l	232.55±66.39	256.20±85.41	244.63±63.50	222.42±54.44	226.00±55.79
Fibrinogén, g/l	2.63±0.65	3.50±0.66	3.02±0.52	3.27±0.99	2.95±0.52
Húgysav, µmol/l	347.94±138.52	331.85±68.29	330.78±99.75	332.79±92.27	314.71±52.85
Nátrium, mmol/l	140.40±2.62	140.90±1.45	140.89±2.16	141.79±2.78	141.05±2.26
Kálium, mmol/l	4.35±0.35	4.29±0.37	4.34±0.40	4.62±0.57	4.35±0.45
TSH, mIU/l	2.29±1.29	2.32±1.24	2.64±1.85	2.28±1.46	1.82±0.75

Vércukorszint és HbA1c-szint

A vércukor- és HbA1c-szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontrollcsoportban, mint a diabeteses, az obez és diabeteses, valamint az empagliflozinnal kezelt csoportokhoz képest ($p = 0,029$, $p = 0,005$ és $p < 0,001$). A vércukorszint és a HbA1c szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az obez csoportban, összehasonlítva a diabeteses, az obez és diabeteses, valamint az empagliflozinnal kezelt csoportokkal ($p = 0,015$, $p = 0,008$ és $p < 0,001$). Nem volt szignifikáns különbség a többi csoport között a vércukor és a HbA1c szint tekintetében.

Veseparaméterek

A karbamid nitrogén szintje szignifikánsan megemelkedett a diabetes megjelenésével obezitásban (O vs. OD) ($p = 0,002$). Az empagliflozinnal kezelt csoportban a karbamid nitrogén szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az obez és diabeteses csoporthoz képest ($p = 0,008$) (1. táblázat). A kreatinin szignifikánsan emelkedett a cukorbetegség megjelenésével az obez csoportokban (O

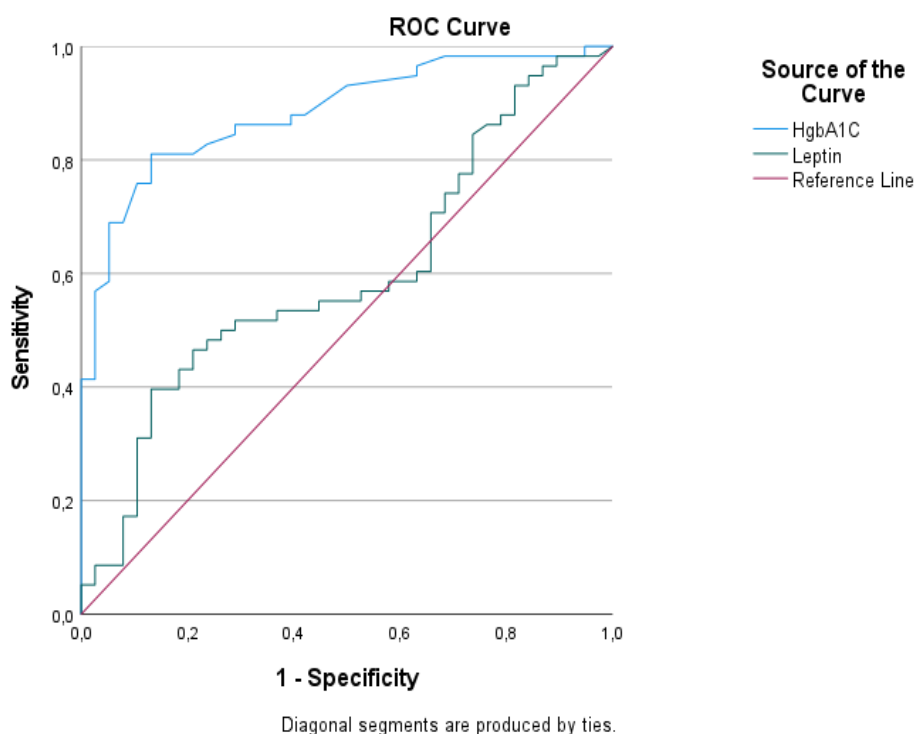
vs. OD) ($p = 0,011$). Az empagliflozinnal kezelt csoportban a kreatinin szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az obez és diabeteses csoportban ($p = 0,012$).

Leptin-szintek

A leptin szintje szignifikánsan magasabb volt az obezitás megjelenésével ($p = 0,003$), még akkor is, ha az obezitás mellett diabetes is jelen volt ($p < 0,001$), a kontrollcsoporthoz képest. A diabeteses betegeknél szintén szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest ($p = 0,029$). Az obez és diabeteses betegek leptin szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a diabeteses, de nem obez betegeknek ($p = 0,001$). Az empagliflozinnal kezelt csoportban a leptin szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az obez és a diabeteses betegek csoportjában ($p = 0,048$).

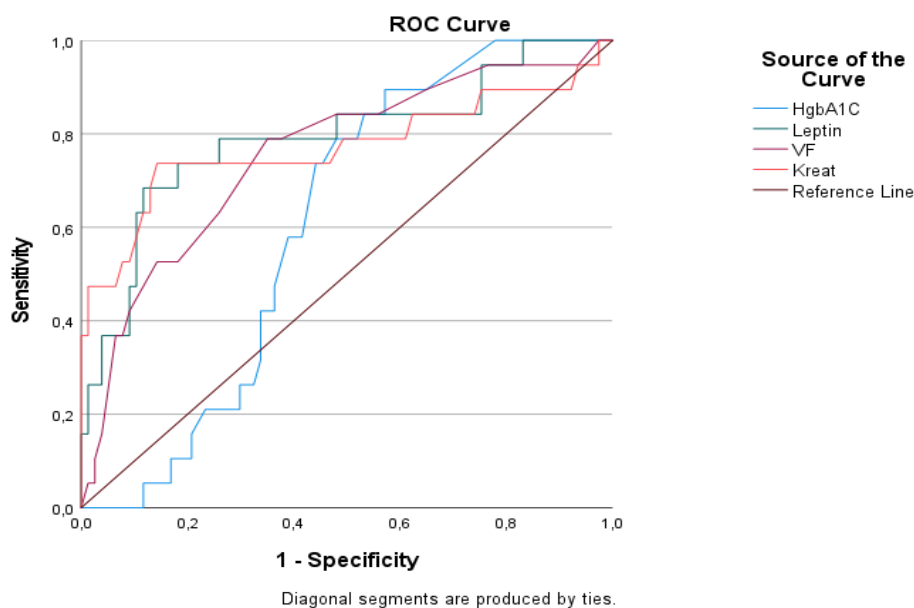
A leptin diagnosztikai ereje kompozit végpontokhoz

A ROC analízist végeztünk HgbA1c-vel és leptinnel, hogy teszteljük a kompozit végpont diabetes mellitus diagnosztika iránti képességét. A HgbA1c elemzése 5,48-as küszöbértéket mutatott a 0,88-as AUC-értékkel ($p=0,001$) (szensitivitás = 94,8%; specificitás = 63,2%). A leptin elemzése 5,68-as küszöbértéket mutatott, 0,60-as AUC-értékkel ($p=0,001$) (érzékenység = 74,1%; specificitás = 71,1%).



3. ábra A HgbA1C és a leptin ROC-analízise a kompozit végpont-diabetes diagnosztikai erejének tesztelésére. HgbA1C = hemoglobin A1c.

ROC analízist végeztünk a HgbA1c-vel, leptinnel és visceralis zsírral, hogy teszteljük a diabetes és az obezitás kompozit végpontjának diagnosztikai erejét. A HgbA1c elemzése 5,61-es küszöbértéket mutatott a 0,61 AUC-értékkel ($p = 0,001$) rendelkező végpontra (érzékenység = 89,5%; specificitás = 64,9%). A leptin analízise 5,69-es küszöbértéket mutatott a 0,791 AUC-értékkel ($p = 0,001$) (szensitivitás = 84,2%; specificitás = 68,8%). A zsigeri zsír elemzése 7,5-ös küszöbértéket mutatott a 0,756 AUC-értékkel ($p = 0,001$) (szensitivitás = 94,7%; specificitás = 93,5%).



4. ábra A HgbA1C, a leptin, a zsigeri zsír (VF) és a kreatinin (Kreat) ROC analízise a diabetes és az obezitás kompozit végpontjának diagnosztikai erejének tesztelésére. HgbA1C = hemoglobin A1c, VF = zsigeri zsír, Kreat = kreatinin.

Egyéb mért paraméterek

Nem volt szignifikáns különbség a testizom-százalékában, a fehérvérsejtszámban, a vörösvértestszámban, a vérlemezkészámban, a fibrinogén-szintben, a húgysav-, a triglicerid-, a nátrium- és a káliumszintben, valamint a pajzsmirigy-stimuláló hormonszintben a csoportok között.

Az összkoleszterin-szintben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Érdeemes megemlíteni, hogy a koleszterinszintet erősen befolyásolták az anti-hiperlipidémiás gyógyszerek.

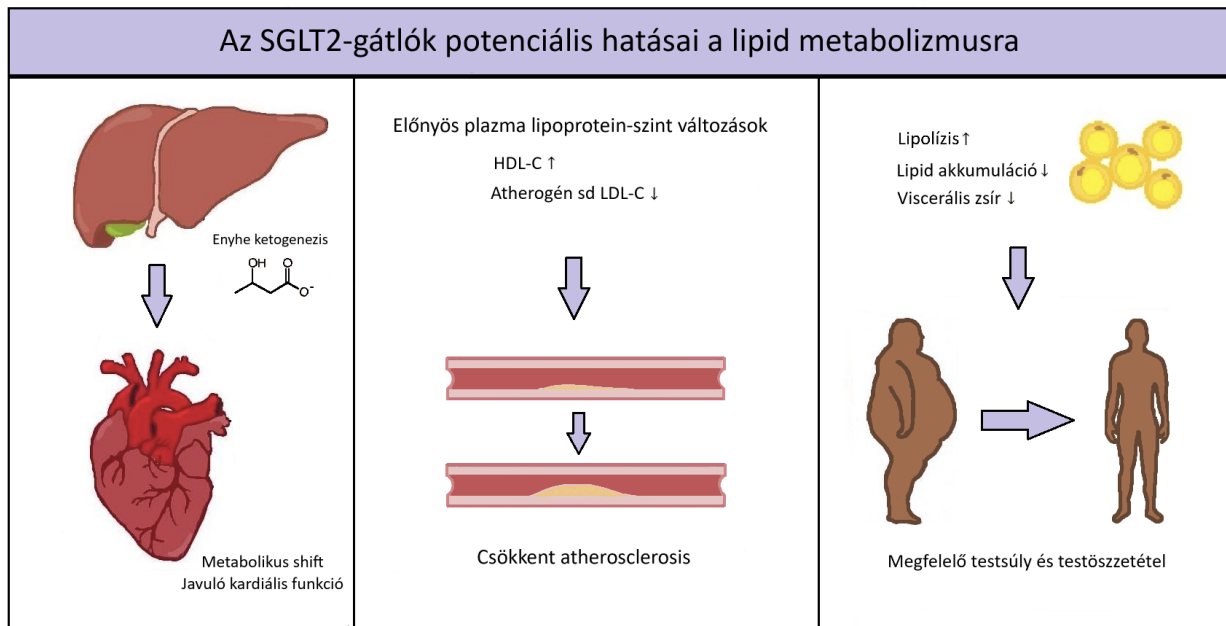
A folytonos változók nem tértek el a normál eloszlástól. Az 1. táblázatban az adatokat átlag \pm szórás formájában mutatjuk be.

Diszkusszió

A leptin volt az első azonosított adipokin az 1990-es években, amelyről ismerték, hogy az étvágy csökkentése révén gátolja a táplálékfelvételt, és hatással van energiahomeosztázisra, beleértve a glükóz- és lipid-metabolizmust is. Obezitás esetén a leptin szérumszintje paradox módon megemelkedik, és ez a magas leptin szint leptin rezisztenciát vált ki, amely megváltozott glükóz-metabolizmust és inzulinrezisztenciát eredményezhet. A hiperleptinémia fokozott gyulladással, oxidatív stresszel, endothel diszfunkcióval, atherogenesissele és trombózissal is összefüggésbe hozható. Ezen hatások alapján a leptinnek jelentős szerepe van a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Ezenkívül a T2DM-ben szenvedő betegeknel magasabb arányban volt jelen hipertónia, obezitás, metabolikus szindróma és endothel diszfunkció emelkedett leptin-szint mellett.

Vizsgálatunk során a hipertóniában, obezításban, T2DM-ben és kardiovaszkuláris betegségekben szenvedő betegek metabolikus és gyulladássalos paramétereit, veseműködését és leptin szintjét vizsgáltuk. Vizsgálatunk célja az volt, hogy feltárjuk a metabolikus állapot súlyosságát ezeknel a betegeknel, és megvizsgáljuk az empagliflozinnal kezelt betegek alcsoportját. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy az empagliflozinnal kezelt obez, cukorbeteg populációban szignifikánsan alacsonyabb volt a BMI, a testzsír és a zsigeri testzsírszázalék, valamint a szérum kreatinin- és leptin szint is alacsonyabb volt az obez és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekhez képest, akiket hagyományos antidiabetikumokkal (pl. mint biguanidok és szulfonilureák) kezeltek. A leptin szint már a T2DM-ben szenvedő betegeknel magasabb volt, még normál BMI esetén is, és szignifikánsan magasabb volt az obez, nem diabeteses betegeknel, míg a legmagasabb a T2DM-es obez betegeknel volt. Továbbá felfedeztük, hogy a megnövekedett zsigeri zsír- és leptin szint a HbA1c-hez hasonlóan előrejelezheti a diabetest.

Az SGLT2 inhibitorok mögöttes hipotetikus mechanizmusait az antidiabetikus hatásokon túl az 5. ábra foglalja össze.



5. ábra Az SGLT2-gátlók lehetséges hatásai a lipid-anyagcserére ¹⁰⁵.

A túlzott mértékű viscerális zsírszövet az anyagcsere- és kardiovaszkuláris rendellenességek egyik fő rizikótényezője. Döntő szerepet játszik a diabetogén és atherogén metabolikus profil kialakításában, inzulinrezisztenciát és fokozott kardiometabolikus kockázatot vált ki. Vizsgálatunkban a BMI, a testzsír és a viscerális testzsírszázalék az obezitásban és T2DM-ben szenvedő betegek körében volt a legmagasabb. Az empagliflozinnal kezelt betegeknél a BMI, a testzsír és a viscerális testzsír szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a hagyományos, orális antidiabetikumokkal kezelt obez és diabeteses betegek esetén (OD).

Az adipocitokinek szabályozatlan termelése szerepet játszik az obezitással összefüggő betegségek kialakulásában. A megnövekedett leptin szint inzulinrezisztenciával és T2DM kialakulásával jár együtt. T2DM-ben összefüggésről számoltak be a magas leptin koncentráció és a megnövekedett kardiovaszkuláris kockázat között, beleértve a mikrovaskuláris szövődmények és a kardiális autonóm diszfunkció jelenlétét egyaránt. Ezen túlmenően az obezitás, a hipertónia, a metabolikus szindróma és az endothel diszfunkció gyakrabban fordul elő azoknál a T2DM-betegeknél, akiknél emelkedett a leptin szint. Vizsgálatunkban a leptin szint már magasabb volt a 2-es típusú diabeteses betegeknél még normál BMI mellett is, illetve szignifikánsan magasabb volt az obez, de nem diabeteses csoportban, míg a legmagasabb a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő obez betegeknél volt, a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Ezenkívül a leptin szint szignifikánsan alacsonyabb volt az empagliflozinnal kezelt obez és 2-es típusú cukorbeteg betegek körében, mint az obez, más antidiabetikumokkal kezelt cukorbeteg betegeknél. Legjobb tudomásunk szerint ez az első alkalom, hogy klinikai környezetben igazolták az empagliflozin pozitív hatását

a leptin szintre.

A megnövekedett plazma leptin koncentráció és a krónikus vesebetegség (CKD) közötti összefüggés korábbról ismert, ami valószínűleg a csökkent vese-clearance következménye. A leptin koncentrációja fokozatosan emelkedik a CKD súlyosságával. CKD-betegeknél a plazma leptin szintje fordított korrelációba hozható a glomeruláris filtrációs rátával, és közvetlenül korrelál a vizelet albuminszintjével, valamint az életkorral és az obezitás markereivel (BMI és derékkörfogat). Az empagliflozinnal kezelt obez, diabeteses betegek körében a kreatinin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt, ami a vesefunkció javulására utal.

A HbA1c egy jól ismert szűrő- és diagnosztikai eszköz a diabetes mellitus igazolására. Az 5,7%-nál magasabb érték prediabetesre utal, a 6,5%-nál magasabb érték diabetes mellitust igazol. ROC analízisünk bebizonyította, hogy az ajánlott 5,7%-os küszöbérték hatékonyan előrejelzi a megváltozott glükóz homeosztázist, nagy szenzitivitással és elfogadható specificitással. Ugyanebben az elemzésben a leptint hasonlóan találtuk a diabetes előrejelzésében. Ez kongruens azokkal a korábbi megfigyelésekkel, amelyek szerint az emelkedett leptin szint inzulinrezisztenciával és a T2DM kialakulásával van összefüggésben.

A cukorbetegség és obezitás kompozit végponttal végzett második ROC analízis kimutatta, hogy a HgA1c mellett a leptinnek és a viscerális zsírnak is szerepe lehet az obez felnőttek diabetesének diagnosztizálásában. Ezek az eredmények azt hangsúlyozzák, hogy a megnövekedett viscerális zsírral rendelkező betegek, amelyek intelligens mérleggel könnyen mérhetőek, elsődleges jelöltek diabetes mellitus szűrésére HbA1c-vel és éhgyomri glükóz értékkel.

A hemoglobin értékek az empagliflozinnal kezelt csoportban voltak a legmagasabbak, ami enyhe hemokoncentrációra utalhat, és összefügghet az empagliflozin-kezelés ozmotikus diuretikus hatásával.

Nem volt szignifikáns különbség a CRP-szintekben a vizsgált csoportok között; azonban néhány említésre méltó különbséget észleltünk. A CRP szintje a nem obez, nem diabeteses csoportban volt a legalacsonyabb. Bár sok tényező befolyásolhatja a CRP szintet, fontos lehet, hogy az obez és diabeteses körében magasabb volt, ami alacsony szintű gyulladásra utalhat, és megfelel a korábbi megfigyeléseknek. Az empagliflozin-kezelésben részesülő betegek CRP-szintje alacsonyabb volt az obez és diabeteses csoporthoz képest, ami alacsonyabb gyulladással állapotot tükrözhet, valószínűleg az empagliflozin-kezelés miatt.

Fontos megemlíteni, hogy nem volt szignifikáns különbség az LDL-koleszterinszintben. Ennek oka lehet, hogy az LDL-koleszterinszintet nagymértékben befolyásolták az anti-hiperlipidémiás gyógyszerek. Korábbi irodalmi adatok azt mutatták, hogy az SGLT2-gátló kezeléssel mérsékelt LDL-szint emelkedés mutatható ki. Vizsgálatunkban nem tapasztaltunk

magasabb LDL-értékeket az empagliflozinnal kezelt csoportban, a többi csoporttal összehasonlítva. Ezenkívül tanulmányunkban a kardiovaszkuláris-betegségek előfordulási gyakoriságát elsősorban a betegpopuláció leírására adtuk meg. Bár ez alacsonyabb volt az empagliflozinnal kezelt csoportban, nem ennek a korrelációnak a vizsgálata volt a kutatásunk célja.

Limitációk

Vizsgálatunkat viszonylag kis számú betegpopuláción végeztük, ezért további vizsgálatokra van szükség nagyobb betegpopuláción, hogy megerősítsék eredményeinket. Továbbá, szignifikáns különbség mutatkozott a vizsgált csoportok életkorát tekintve, így egy normalizáltabb vizsgálati csoportra van szükség megfigyeléseink igazolására.

Az új eredmények összefoglalása

7.1. Az empagliflozin-kezelésben részesülő betegeknél a CRP-szint alacsonyabb volt az obez és diabeteses csoporthoz képest, ami alacsonyabb szintű gyulladást tükrözhet, valószínűleg az empagliflozin-kezelés miatt. Korábban megfigyelték azt, hogy az empagliflozin csökkentette a vesegyulladást és az oxidatív stresszt spontán hipertóniás patkányokban.

7.2. Az empagliflozin adipocitokinekre gyakorolt hatását egy obez patkányokon végzett állatkísérletben vizsgálták. Az empagliflozin dóziszfüggően csökkentette a testsúlyt, a testzsírt, az adiponektint és a leptint a 28 napos kezelést követően. Vizsgálatunkban a leptin szint szignifikánsan alacsonyabb volt az empagliflozinnal kezelt obez és 2-es típusú diabeteses betegekben, mint az obez, más antidiabetikumokkal kezelt diabeteses betegeknél. Legjobb tudásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely kimutatta, hogy az empagliflozin-kezelés klinikai körülmények között pozitív hatással lehet a szérumban lévő leptin szintre.

7.3. A diabetes mellitus és obezitás kompozit végponttal végzett második ROC analízis kimutatta, hogy a HgA1c mellett a leptinnek és a viscerális zsírnak is szerepe lehet az obez felnőttek diabetesének diagnosztizálásában. Ezek az eredmények kihangsúlyozzák annak a jelentőségét, hogy a megnövekedett viscerális zsírral rendelkező betegek, amely intelligens súlymérleggel könnyen mérhető, a fő jelöltek a diabetes mellitus szűrésére HbA1c-vel és éhomi glükóz értékkel. Továbbá, a leptin szintek szignifikánsan magasabbak voltak a nem obez, T2DM-ben szenvedő betegeknél, ami érdekes és új eredmény.

Köszönetnyilvánítás

Ezeket a vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Kar, Klinikai Központ I. számú Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenció és Rehabilitációs Tanszékén végeztük.

Szeretnék köszönetet mondani programvezetőmnek, Tóth Kálmán professzor úrnak, hogy csatlakozhattam a Ph.D. programjához, valamint kutatási munkámban nyújtott támogatásáért. Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Szabados Eszternek, a folyamatos segítségét és irányítását a Ph.D. fokozat megszerzéséhez.

Hálás vagyok Dr. Sándor Barbarának a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségéért.

Köszönöm Dr. Bognár Zitának az immunoassay tesztek elvégzésében nyújtott segítségét.

Köszönetet mondok Dr. Pálfi Anitának, Dr. Bódis Beátának, Dr. Petrovics Péternek, Dr. Jáhner Kamillának, Dr. Szekeres Gábornak, Dr. Fadi Ramadánnak, Papp Ildikónak, és Tapasztone Fazekas Kornéliának is a doktori munkám során nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsósorban nagyon hálás vagyok egész családomnak és barátaimnak a türelmükért és a bátorító támogatásukért.

Ezt a munkát a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Kar „KA-2019-29” projektje támogatta.

A szerző publikációi

10.1. Témával kapcsolatos folyóiratcikkek

Zs. Szekeres, T. Stolcz, E. Szabados. A nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók a diabetes mellitus kezelésén túl. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 372–377. DOI: 10.26430/CHUNGARICA.2020.50.5.372

Zs. Szekeres, K. Toth, E. Szabados. The effects of SGLT-2 inhibitors on lipid metabolism. *Metabolites*, 2021, DOI: 10.3390/metabo11020087.

Quartile Ranking: Q2 Impact Factor: 4.1 (2022)

Zs. Szekeres, B. Sandor, Z. Bogнар, F.H.J: Ramadan, A. Palfi, B. Bodis, K. Toth, E. Szabados. Clinical Study of Metabolic Parameters, Leptin and the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin among Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(5), 4405; <https://doi.org/10.3390/ijms24054405>

Quartile Ranking: Q1 Impact Factor: 5.6 (2022)

10.2. Egyéb közlemények

P. Petrovics, B. Sandor, A. Palfi, **Zs. Szekeres**, T. Atlasz, K. Toth, E. Szabados. Association between Obesity and Overweight and Cardiorespiratory and Muscle Performance in Adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(1):134. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010134>

Quartile Ranking: Q1 Impact Factor: 4.614 (2021)

P. Petrovics, P. A. Nagy, B. Sandor, A., **Zs. Szekeres**, K. Toth, E. Szabados. Examination of Self-Esteem, Body Image, Eating Attitudes and Cardiorespiratory Performance in Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021 Dec 14;18(24):13172. doi: 10.3390/ijerph182413172.

Quartile Ranking: Q1 IF: 4,614 (2021)

A. Palfi, **Zs. Szekeres**, B. Sandor, E. Szabados. Az elhízás és a COVID-19-infekció. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 336-341. DOI: 10.26430/CHUNGARICA.2021.51.5.336

M. Hock, M. Jaromi, V. Premusz, **Zs. Szekeres**, P. Acs, B. Szilagyi, Z. Wang, A. Makai. Disease-Specific Knowledge, Physical Activity, and Physical Functioning Examination among Patients with Chronic Non-Specific Low Back Pain. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19(19), 12024; DOI: 10.3390/ijerph191912024

Quartile Ranking: Q1 Impact Factor: 4.53 (2022)