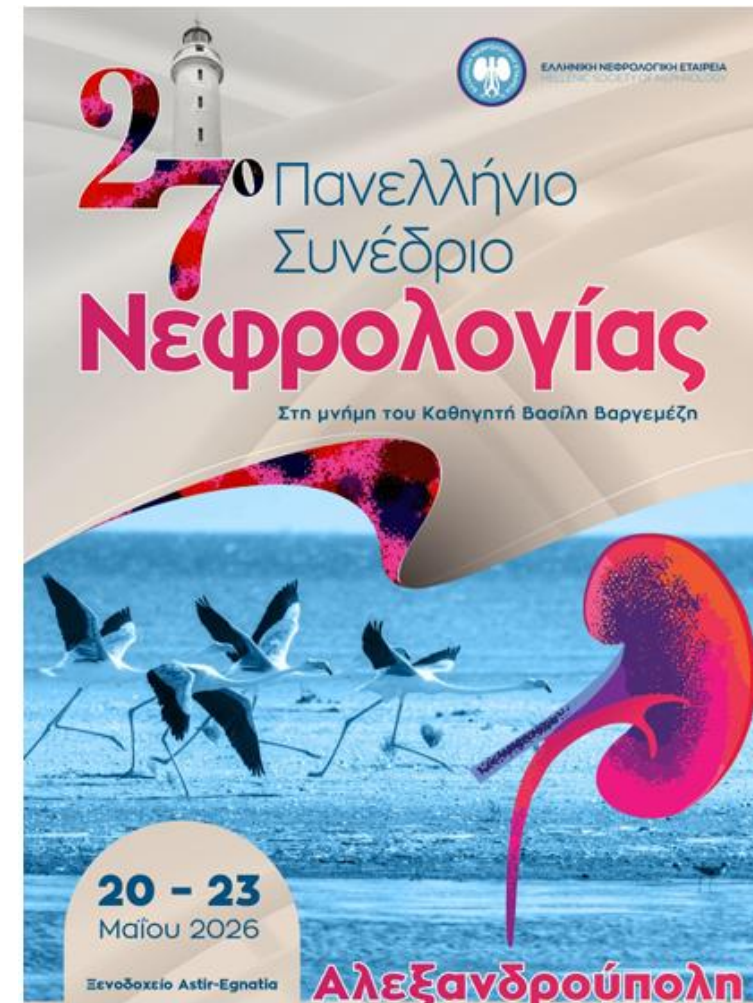


Γιατί οι νεφροπροστατευτικοί παράγοντες
είναι και καρδιοπροστατευτικοί;

Ιωάννης Πετράκης M.D., Ph.D.
Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Τμήμα Νεφρολογίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου



Πανεπιστήμιο Κρήτης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Σύγκριση Συμφερόντων

Astra-Zeneca, Böhringer-Ingelheim, Sobi, Novartis, Faran, Rapharm

Γιατί;

2004-2022 : 736 ερευνητές

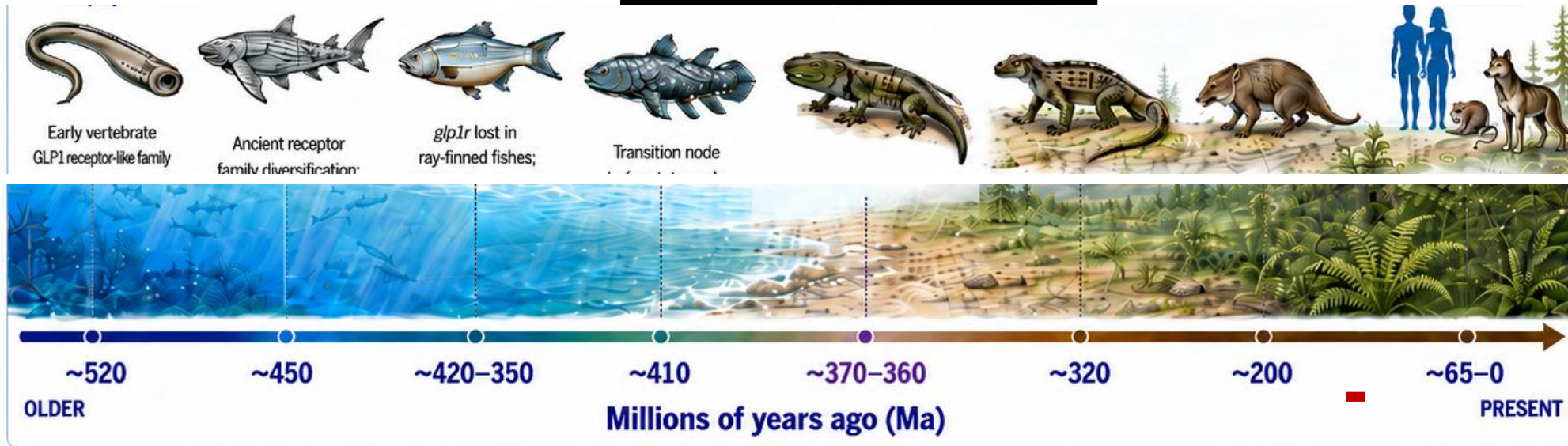


4 – 6 συγγραφείς /
δημοσίευση



5000-10000 ερευνητές
Τα τελευταία 40-50 έτη

25000 – 100000 έτη
έρευνας στον άξονα
καρδιάς νεφρού






ARB
ACEi



MR



SGLT2i



GLP1RA

Γιατί έχει σημασία ;

- Ποια είναι η σειρά ή ποιος είναι ο καταλληλότερος συνδυασμός φαρμακευτικής στόχευσης;
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση συνδυασμών;
- Υπεργενίκευση αποτελεσμάτων κλινικών μελετών
- Ύπαρξη νεότερων φαρμακευτικών στόχων

Γιατί;

Εξελικτικά **δεν** υπάρχουν **διακριτοί** νεφρικοί ή καρδιακοί υποδοχείς για την διατήρηση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου πλάσματος.

Η κοινή παρουσία

Ang II–AT1R/AT2R

Αλδοστερόνης–MR-ENaC,

Αργινοβαζοπρεσσίνης–V1a/V2

SGLT2 , NHE, AQP_s , GLP1R



Αυξημένο όφελος επιβίωσης σε συνθήκες αφυδάτωσης & μεταβολής της ωσμωτικής πίεσης & φτωχού ενεργειακά περιβάλλοντος

Brenner et al NEJM 2001

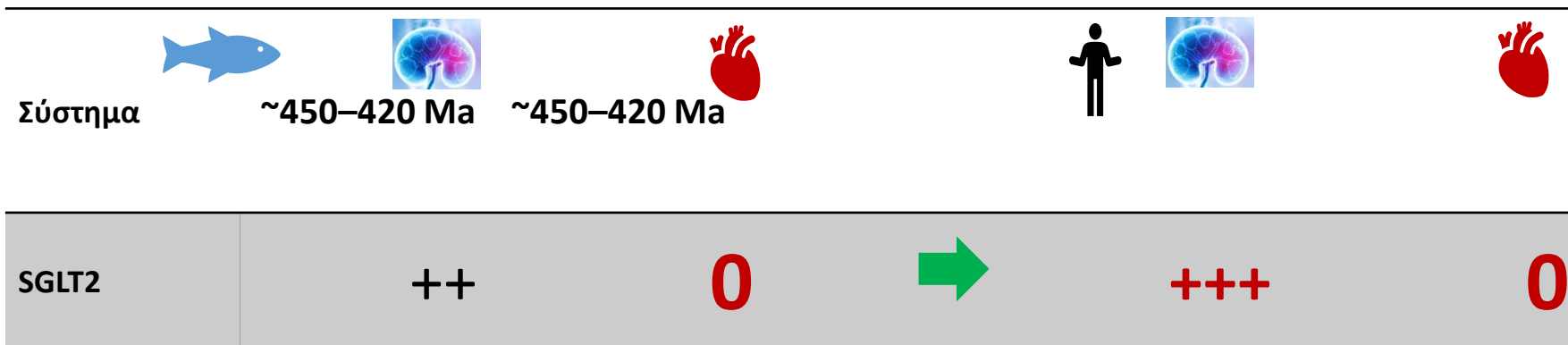
Bakris et al NEJM 2021

Pitt et al NEJM 2021

Perkovic et al NEJM 2019

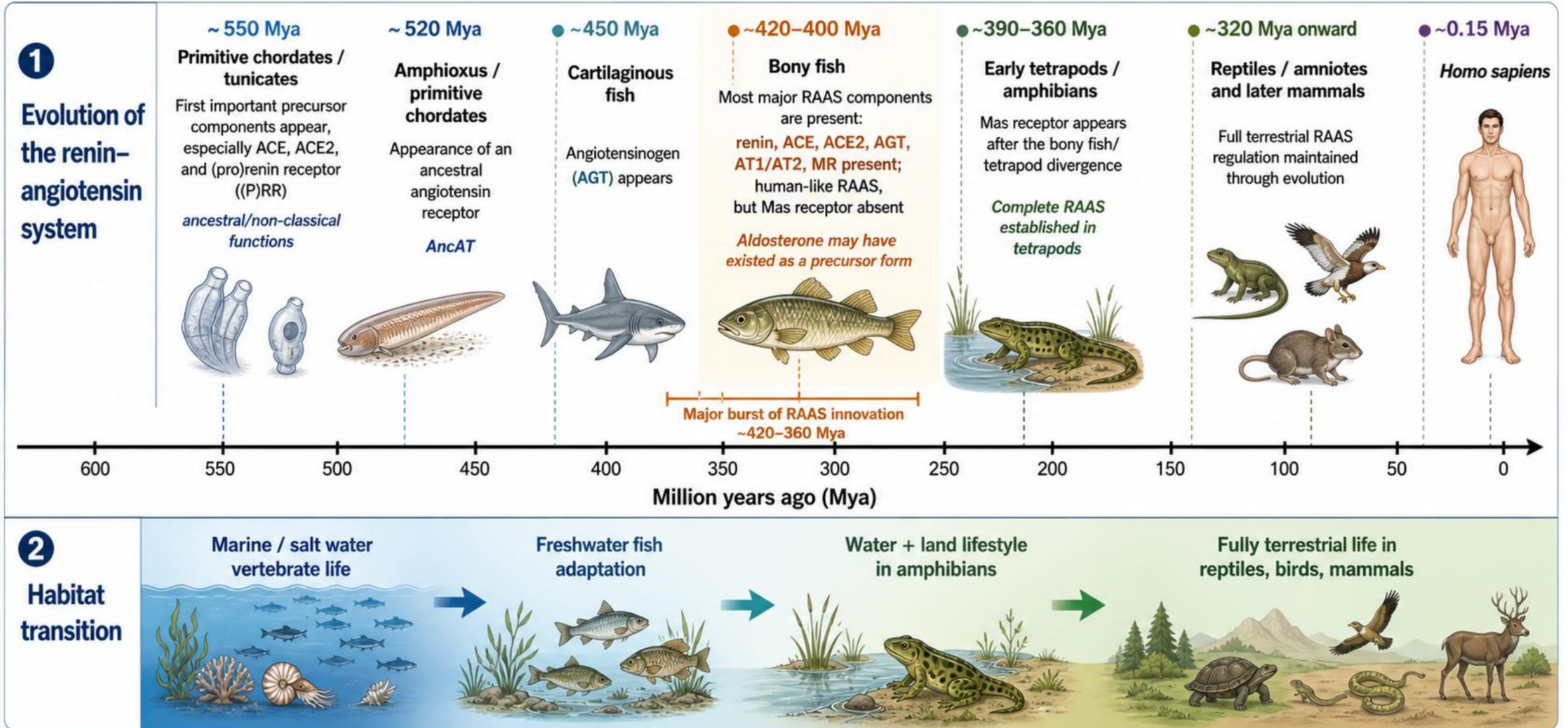
Perkovic et al NEJM 2025

EMPA-Kidney NEJM 2022



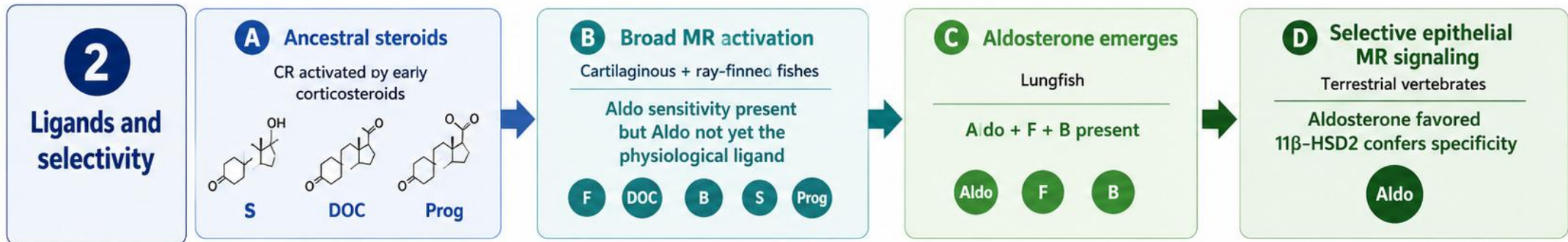
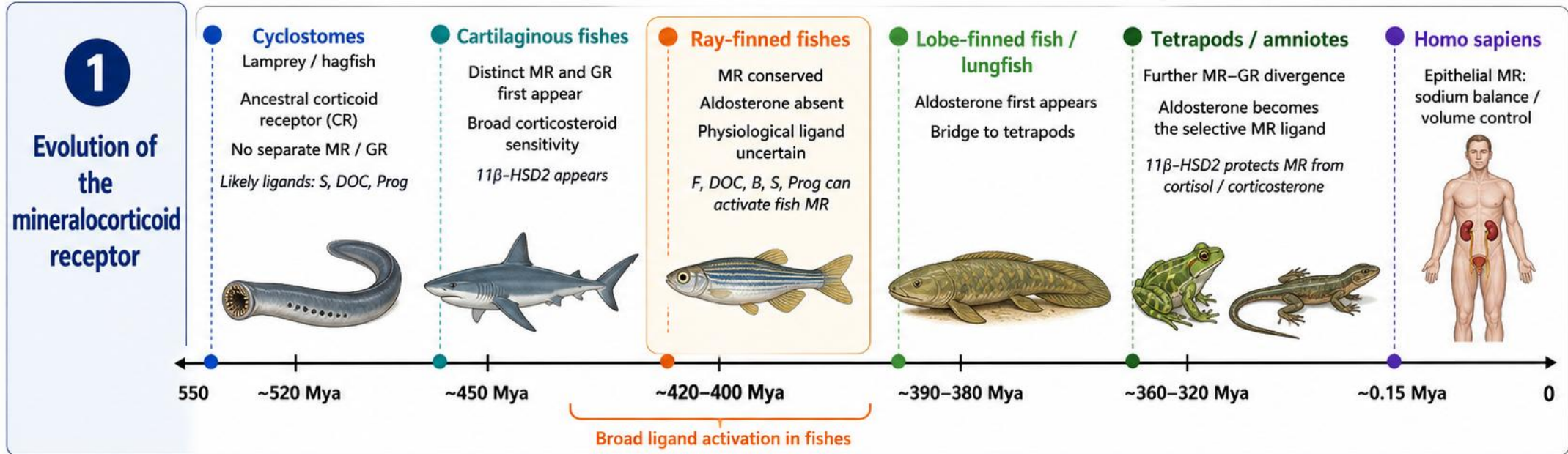
Γιατί οι **νεφροπροστατευτικοί** παράγοντες είναι και **καρδιοπροστατευτικοί**;

Evolution of the Renin–Angiotensin System (RAS/RAAS) and the Transition from Water to Land



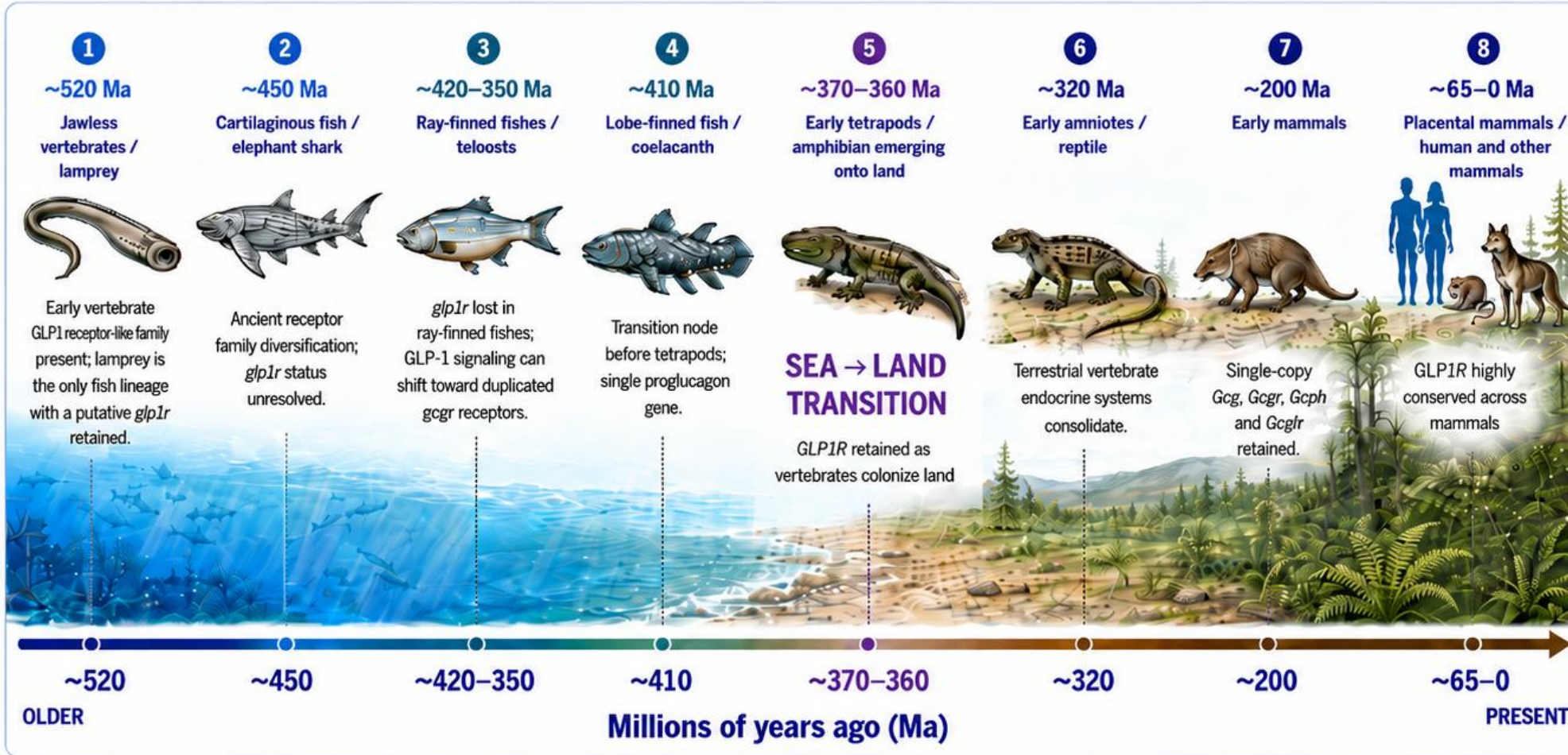
★ The major burst of RAAS innovation (~420–360 Mya) coincides with the evolutionary transition from aquatic to amphibious/terrestrial life.

Evolution of the Mineralocorticoid Receptor (MR)



★ **MR evolved from an ancestral corticoid receptor; receptor divergence began in cartilaginous fishes, while aldosterone selectivity emerged later in lungfish and terrestrial vertebrates.**

Evolution of GLP1R



Mammalian GLP1R conservation



168/168 mammalian genomes contained a *Glp1r* sequence



105 intact coding sequences; 63 incomplete assemblies



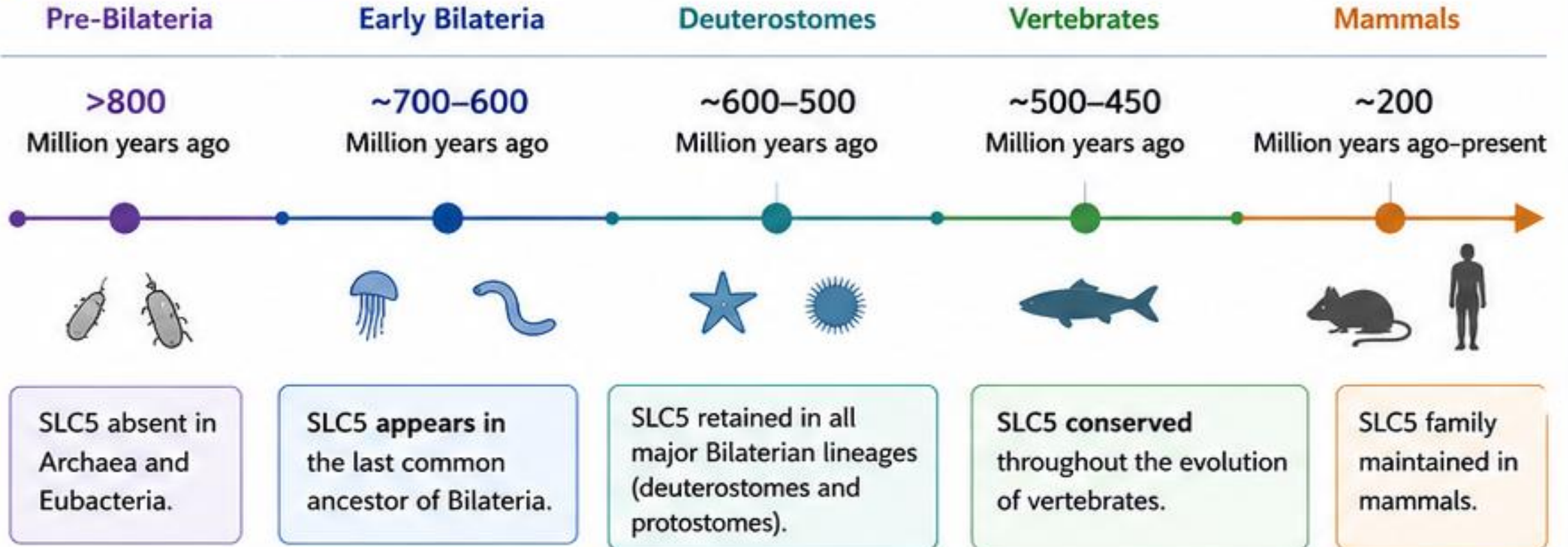
DNAH8–GLP1R–SAYS01 gene neighborhood conserved in most mammals



Strong purifying selection in many mammalian orders

Evolution of SLC5 transporters

1. EVOLUTIONARY TIMELINE



~700–600
Million years ago

Evolution of SLC5 transporters

~370–360

Evolution of GLP1R

● ~0.15 Mya

Evolution of the Renin–Angiotensin System (RAS/RAAS) and the Transition from Water to Land

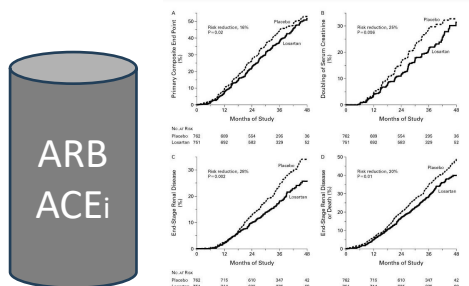
Homo sapiens

Evolution of the Mineralocorticoid Receptor (MR)

0,00076 Mya



0,00003 Mya

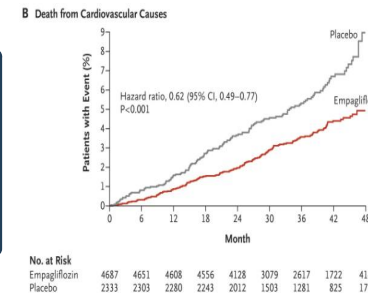


ARB
ACEi

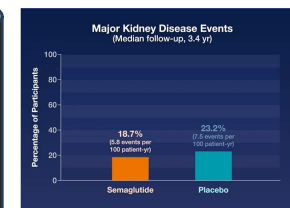
MR

Outcome	Furosemide (N=203)	Placebo (N=204)	Furosemide (N=203)	Placebo (N=204)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients with event (%)	no. of patients with event (%)	per 100 patient-yr			
Primary composite outcome	594 (17.3)	600 (21.1)	7.59	9.08	0.82 (0.72–0.93)	0.001
Kidney failure	208 (7.3)	235 (8.3)	2.59	3.39	0.87 (0.72–1.05)	—
End-stage kidney disease	119 (4.2)	139 (4.9)	1.60	1.87	0.86 (0.67–1.10)	—
Sustained decrease in eGFR to <45 mL/min (1.73 mL)	167 (5.9)	199 (7.0)	2.40	2.87	0.82 (0.67–1.01)	—
Sustained decrease of >40% in eGFR from baseline	479 (16.9)	577 (20.1)	7.21	8.71	0.81 (0.72–0.92)	—

SGLT2i



GLP1RA



Η φαρμακολογική στόχευση **συχνά** απευθύνεται σε **κοινούς** καρδιακούς / νεφρικούς υποδοχείς ή και **μεταβολικές οδούς**

- Genotype Tissue Expression (GTEx) Project



The Adult GTEx project is a comprehensive resource of WGS, RNA-Seq, and QTL data from samples collected from 54 non-diseased tissue sites across ~1000 adult individuals.

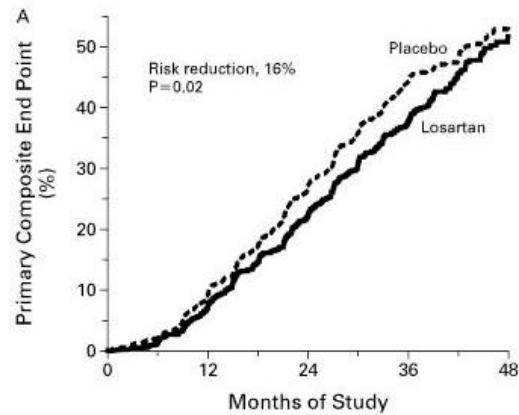
[Explore >>](#)

- Human Protein Expression



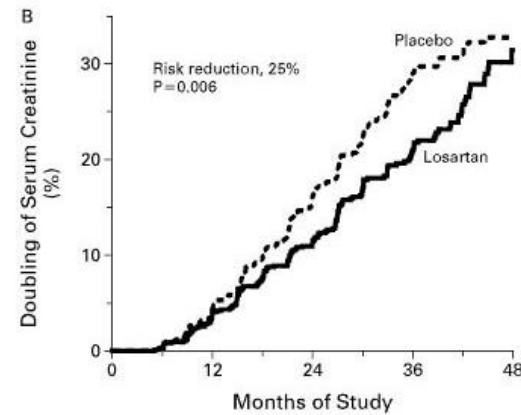
The open access resource for human proteins
Search for specific genes/proteins or explore the nine different resources

RENAAL Study: Cardio Renal Protection through **AT1R** blockade



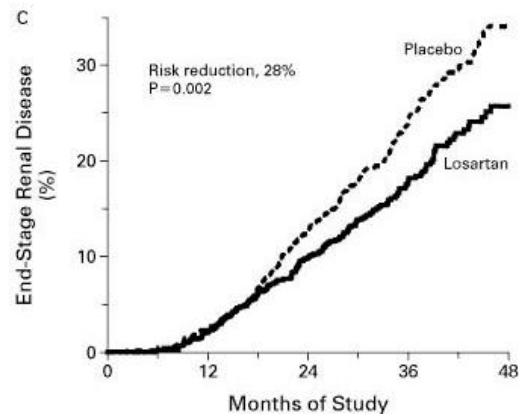
No. AT RISK

Placebo	762	689	554	295	36
Losartan	751	692	583	329	52



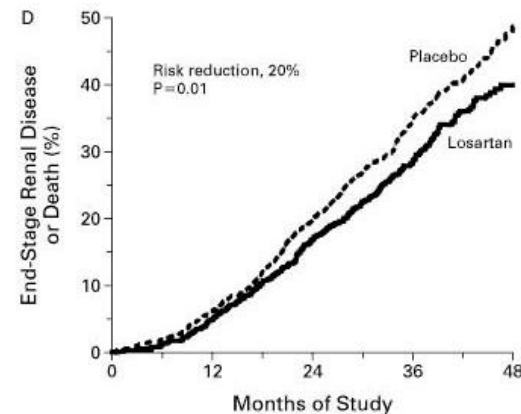
No. AT RISK

Placebo	762	689	554	295	36
Losartan	751	692	583	329	52



No. AT RISK

Placebo	762	715	610	347	42
Losartan	751	714	625	375	69

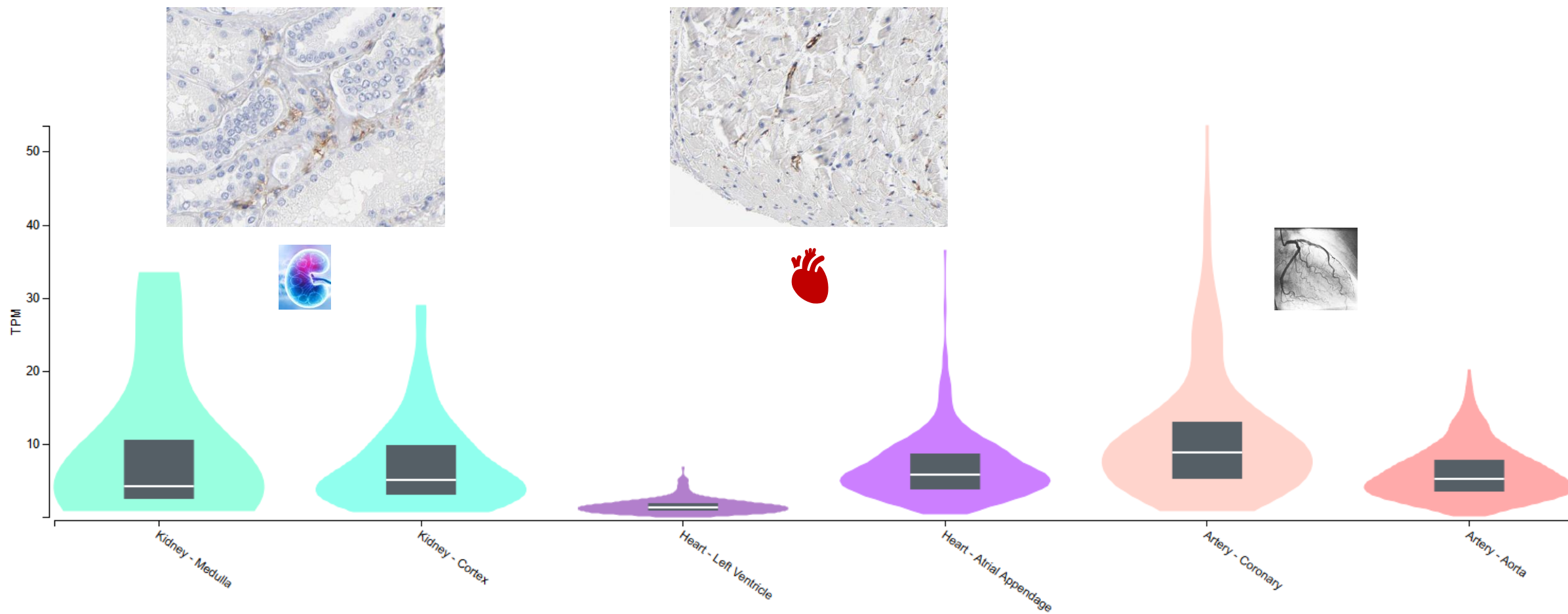


No. AT RISK

Placebo	762	715	610	347	42
Losartan	751	714	625	375	69

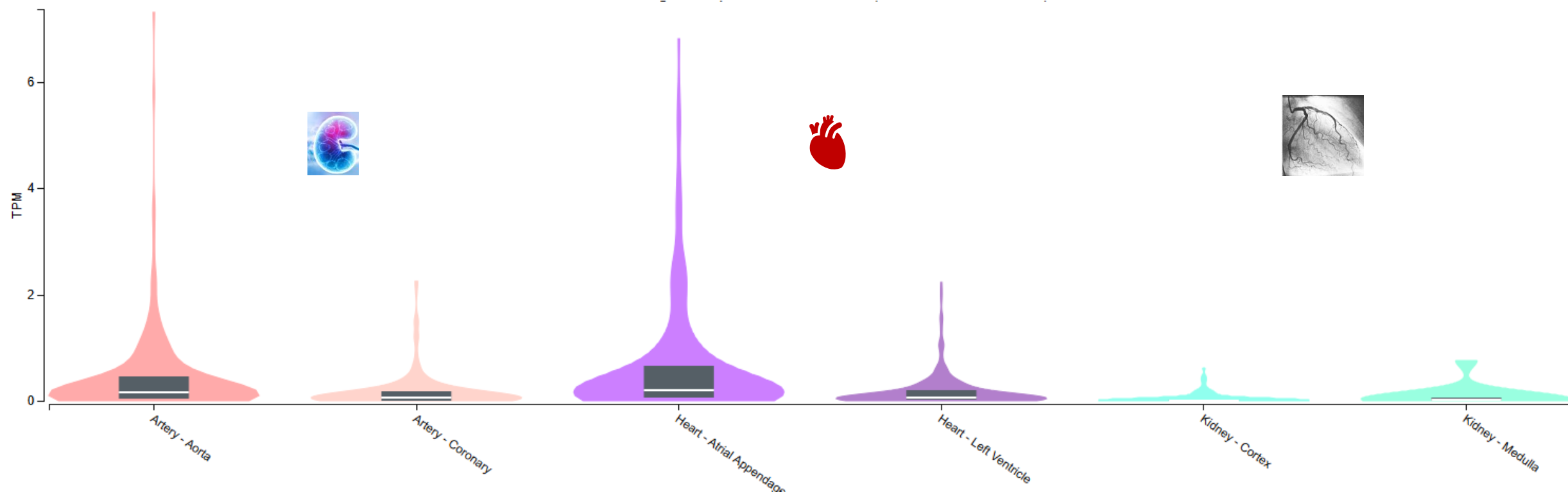


AGT1R

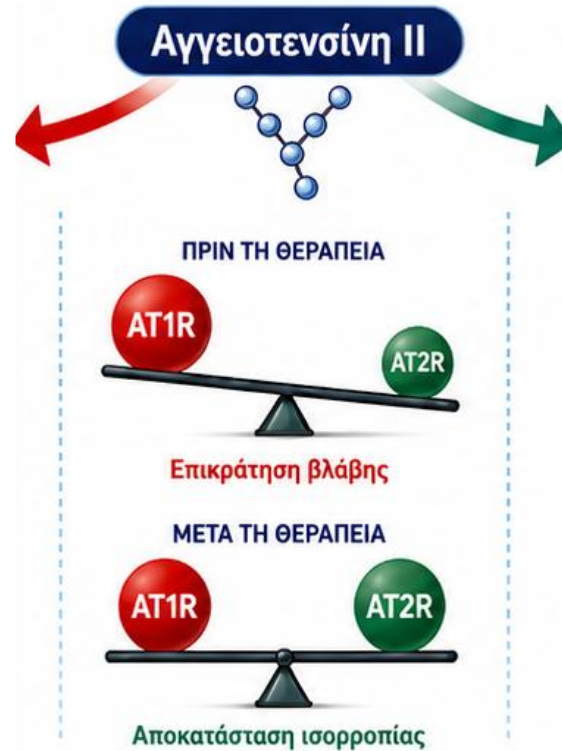




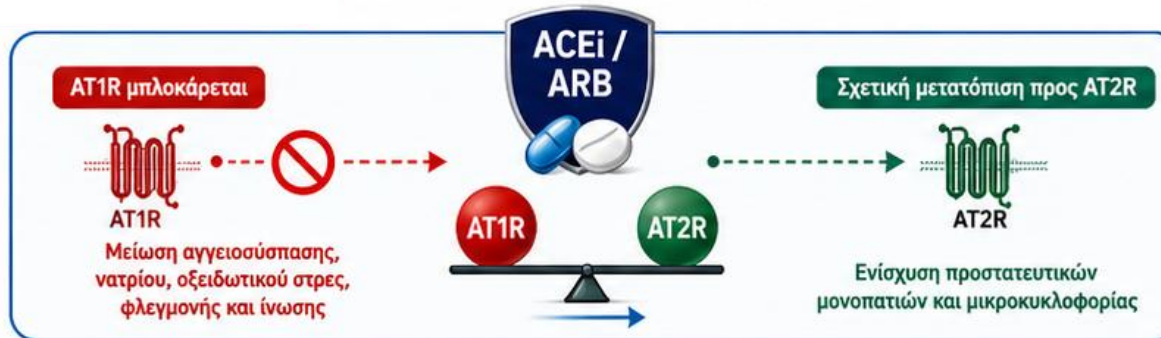
AGT2R



Ισορροπία AT1R / AT2R: από τη βλάβη στην καρδιονεφρική προστασία



Βλάβη σε νεφρό και καρδιά



Η καρδιοπροστασία των ACEi/ARB δεν είναι μόνο afterload reduction
Είναι και επαναφορά της ισορροπίας AT1R / AT2R μέσα στον νεφρό και στην καρδιαγγειακή μικροκυκλοφορία



FIGARO / FIDELIO STUDY: Cardio – Renal protection of finerenone

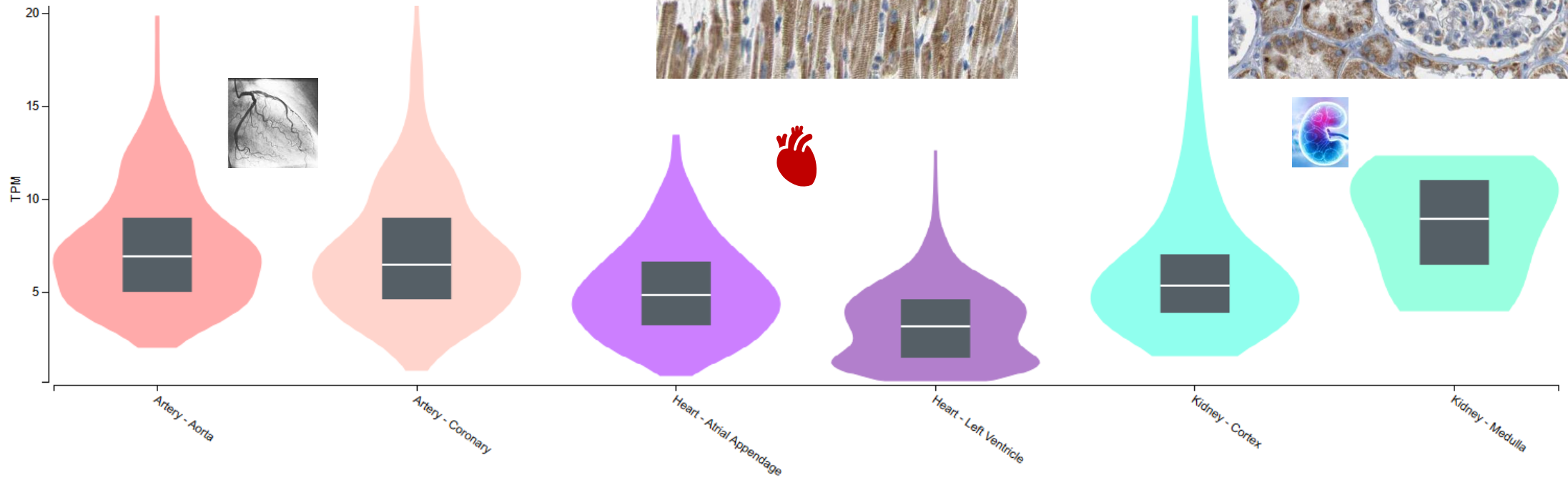
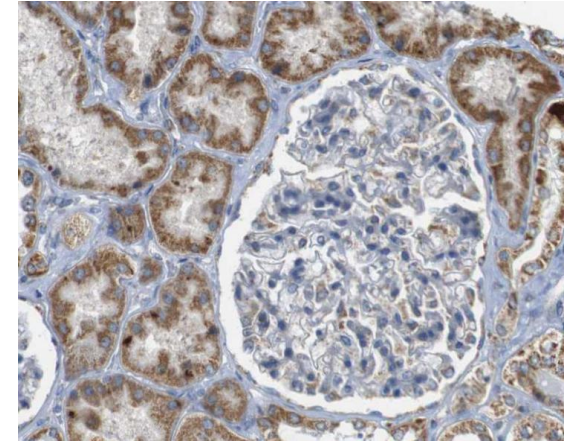
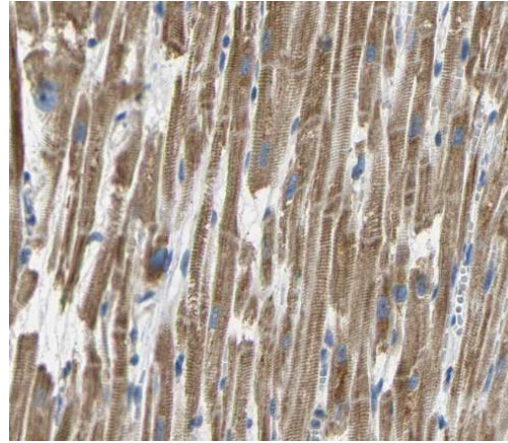
MR

Outcome	Finerenone (N=2833)	Placebo (N=2841)	Finerenone (N=2833)	Placebo (N=2841)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients with event (%)</i>		<i>no. of patients with event per 100 patient-yr</i>			
Primary composite outcome	504 (17.8)	600 (21.1)	7.59	9.08	0.82 (0.73–0.93)	0.001
Kidney failure	208 (7.3)	235 (8.3)	2.99	3.39	0.87 (0.72–1.05)	—
End-stage kidney disease	119 (4.2)	139 (4.9)	1.60	1.87	0.86 (0.67–1.10)	—
Sustained decrease in eGFR to <15 ml/min/1.73 m ²	167 (5.9)	199 (7.0)	2.40	2.87	0.82 (0.67–1.01)	—
Sustained decrease of ≥40% in eGFR from baseline	479 (16.9)	577 (20.3)	7.21	8.73	0.81 (0.72–0.92)	—

Outcome	Finerenone (N=3686)	Placebo (N=3666)	Finerenone (N=3686)	Placebo (N=3666)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients with event (%)</i>		<i>no. of patients with event per 100 patient-yr</i>			
Primary composite outcome	458 (12.4)	519 (14.2)	3.87	4.45	0.87 (0.76–0.98)	0.03
Death from cardiovascular causes	194 (5.3)	214 (5.8)	1.56	1.74	0.90 (0.74–1.09)	—
Nonfatal myocardial infarction	103 (2.8)	102 (2.8)	0.85	0.85	0.99 (0.76–1.31)	—
Nonfatal stroke	108 (2.9)	111 (3.0)	0.89	0.92	0.97 (0.74–1.26)	—
Hospitalization for heart failure	117 (3.2)	163 (4.4)	0.96	1.36	0.71 (0.56–0.90)	—

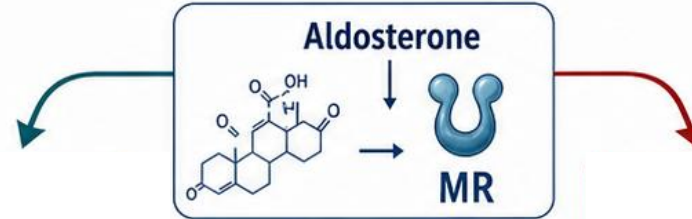


MR: Mineralocorticoid Receptor



Ο υποδοχέας μεταλλοκορτικοειδών (MR): από τον νεφρό στη συστηματική πίεση και ίνωση

Ο MR δρα στον aldosterone-sensitive distal nephron αλλά και στην καρδιά και στα αγγεία



**MR =
systemic pressure-
fibrosis receptor**

Όχι μόνο νεφρικός ή
καρδιακός υποδοχέας,
αλλά συστηματικός
ρυθμιστής πίεσης,
φλεγμονής και ίνωσης



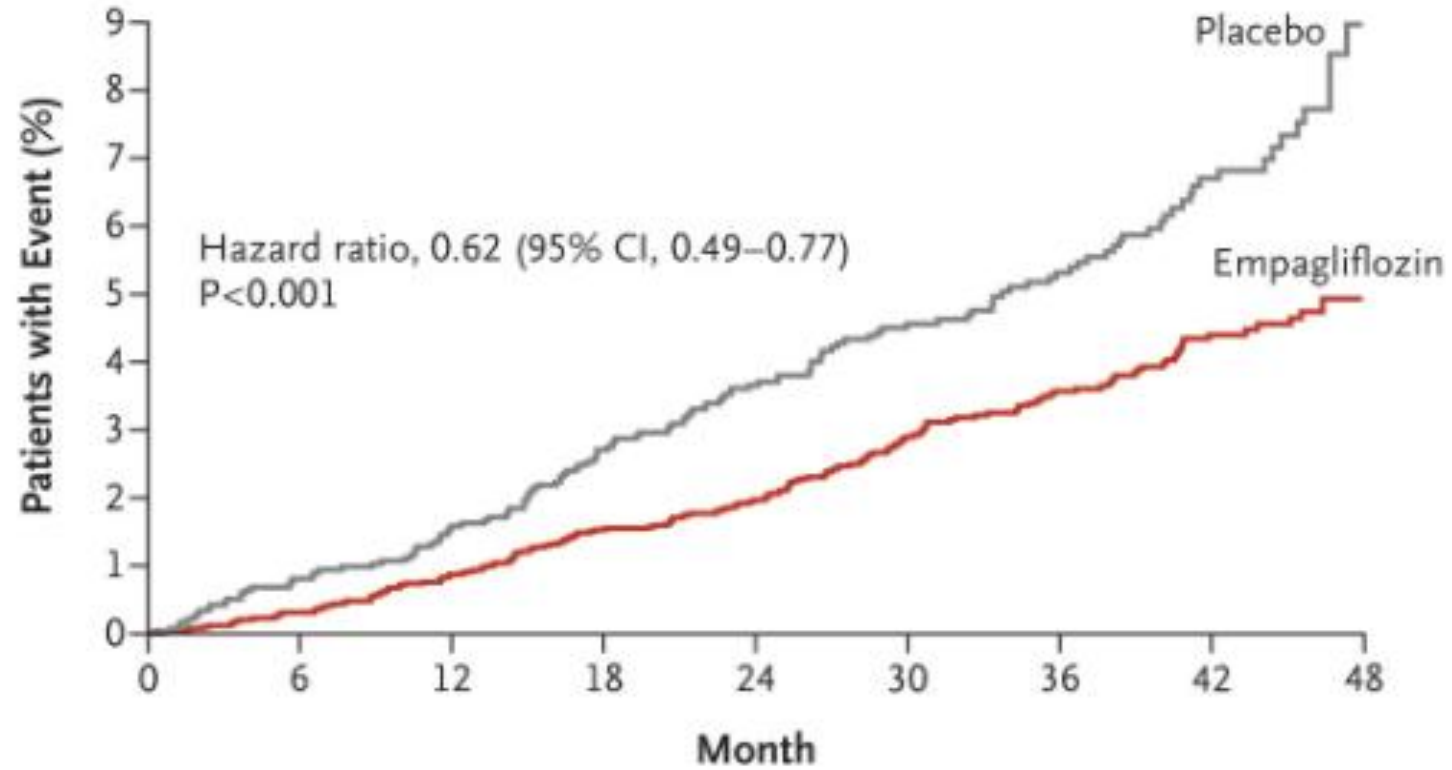
Κλινικό μήνυμα: ο MR συνδέει την κατακράτηση νατρίου και την υπερφόρτωση όγκου με τη φλεγμονή, την ίνωση και την καρδιονεφρική αναδιαμόρφωση.



MRA therapy targets both volume and fibrosis pathways

SGLT2i

B Death from Cardiovascular Causes

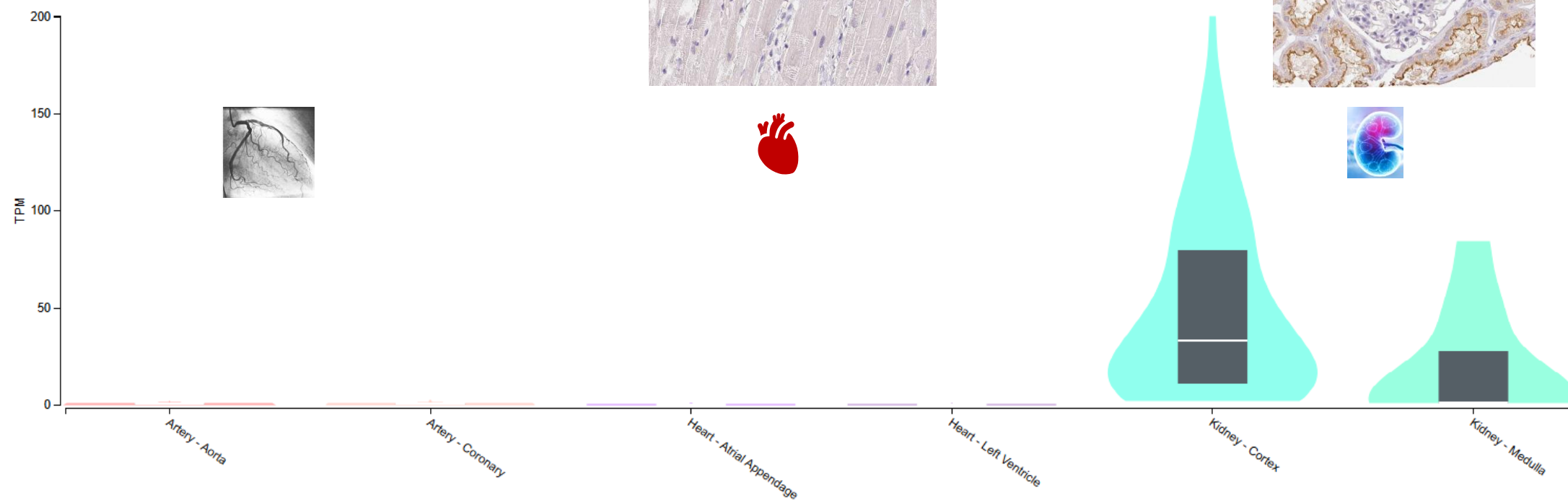
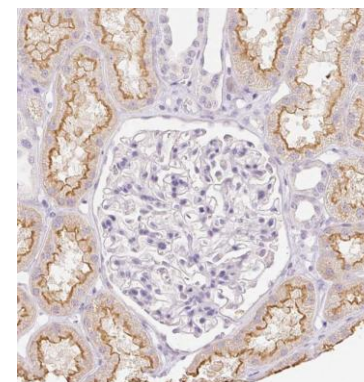
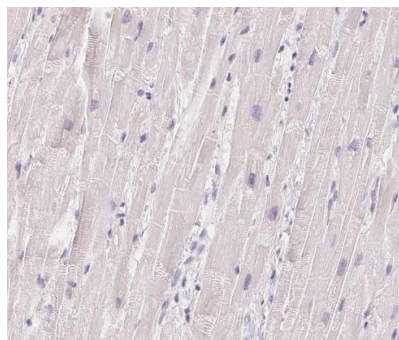


No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177



SGLT2



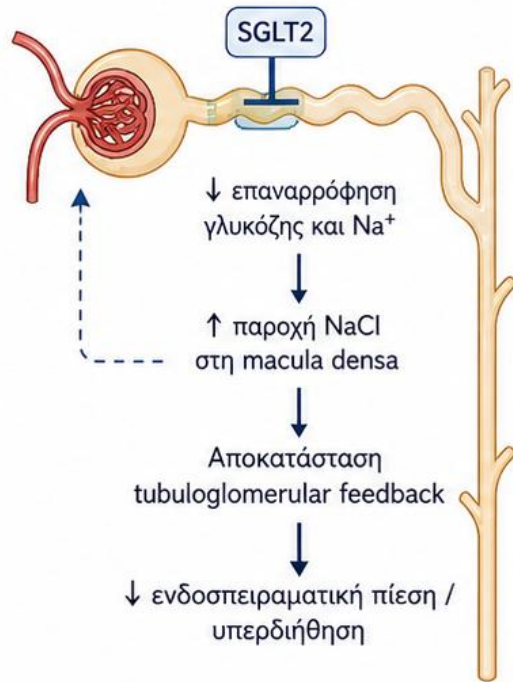
SGLT2 αναστολείς: παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί καρδιονεφρικής προστασίας

Έμφαση στους άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς που στοχεύουν την παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και της ΧΝΝ

1. ΝΕΦΡΩΝΑΣ – ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΔΡΑΣΗ

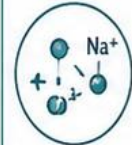
Εγγύς σωληνάριο (S1/S2)

Αναστολή SGLT2



2. ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

A. Ιονική ομοιόσταση



- ↓ NHE-1
- ↓ κυτταροπλασματικό Na⁺
- ↓ κυτταροπλασματικό Ca²⁺
- ↑ μιτοχονδριακό Ca²⁺

B. Μιτοχονδριακή / ενεργειακή λειτουργία



- ↑ ATP / ενεργειακή απόδοση
- ↑ μιτοχονδριακή αναπνοή
- ↑ AMPK

Κεντρικοί
παθοφυσιολογικοί
στόχοι
SGLT2
αναστολείς

C. Οξειδωτικό stress και φλεγμονή



- ↓ ROS
- ↓ NF-κB / φλεγμονώδεις
κυτταροκίνες
- ↓ ινωτική σηματοδότηση

D. Ενδοθηλιακή / αγγειακή λειτουργία



- ↑ αγγειοάλαση
- ↑ NO βιοδιαθεσιμότητα
- ↓ ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΑΞΩΝΑ

Αιμοδυναμικές και νεφρικές συνέπειες



- Νατριούρηση / ωσμωτική διούρηση
- ↓ όγκος και συμφόρηση
- ↓ albuminuria
- Επιβράδυνση εξέλιξης ΧΝΝ

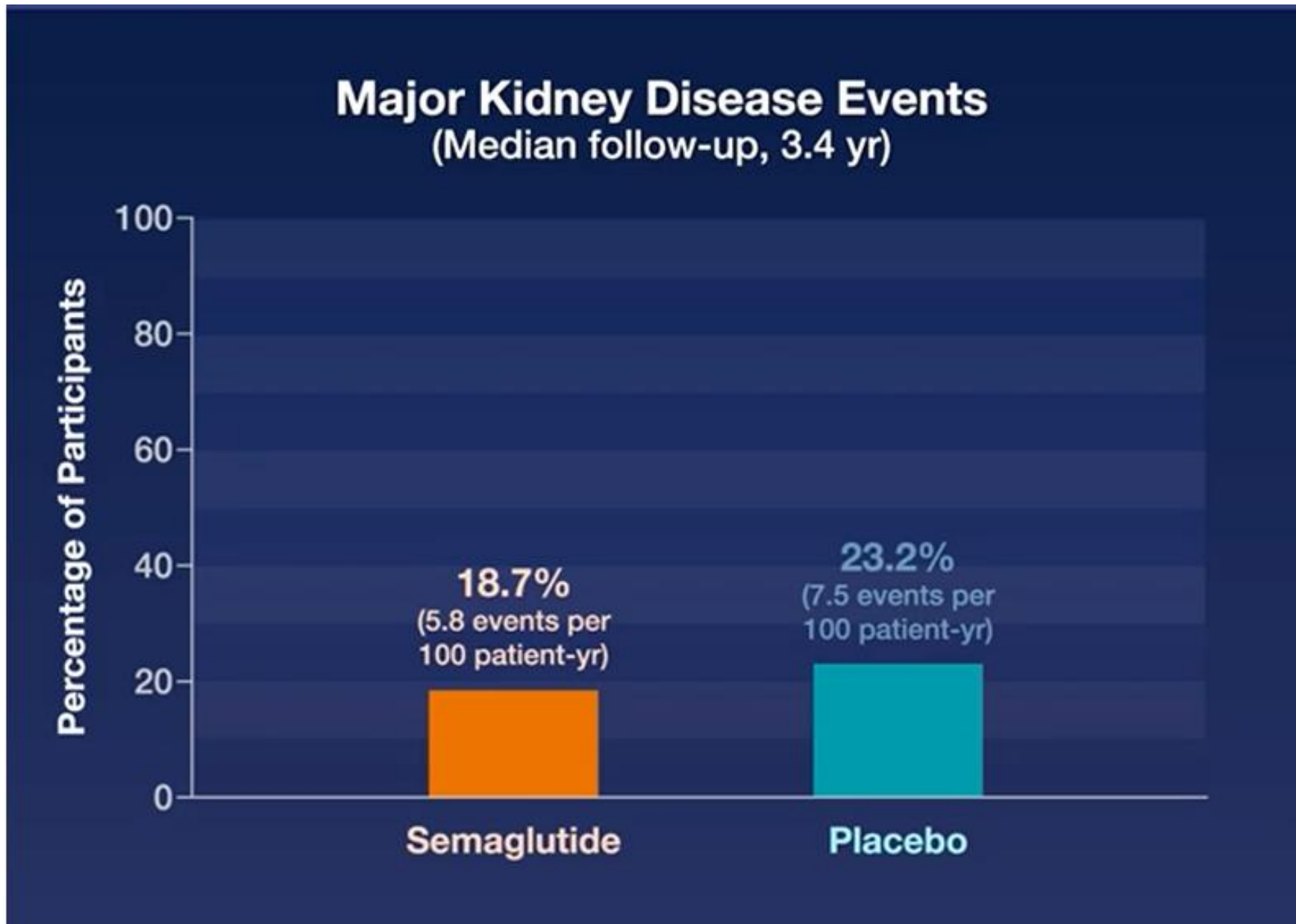
Καρδιακή παθοφυσιολογία



- ↓ preload / afterload
- ↓ δυσμενής αναδιαμόρφωση
- ↓ νοσηλείες για
καρδιακή ανεπάρκεια
- Καρδιονεφρική προστασία

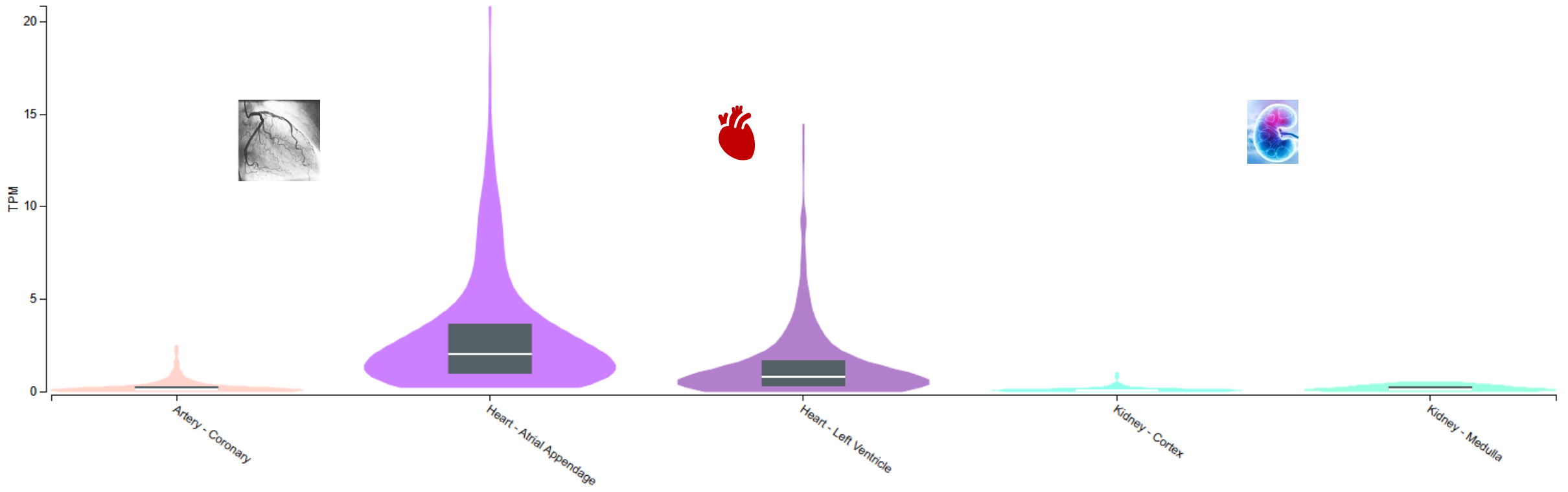


Οι SGLT2 αναστολείς δεν δρουν μόνο μέσω γλυκοζουρίας· στοχεύουν βασικούς μηχανισμούς της καρδιονεφρικής παθοφυσιολογίας:
ιονική δυσρρύθμιση, ενεργειακό έλλειμμα, οξειδωτικό stress, φλεγμονή και σπειραματική υπερδιήθηση.

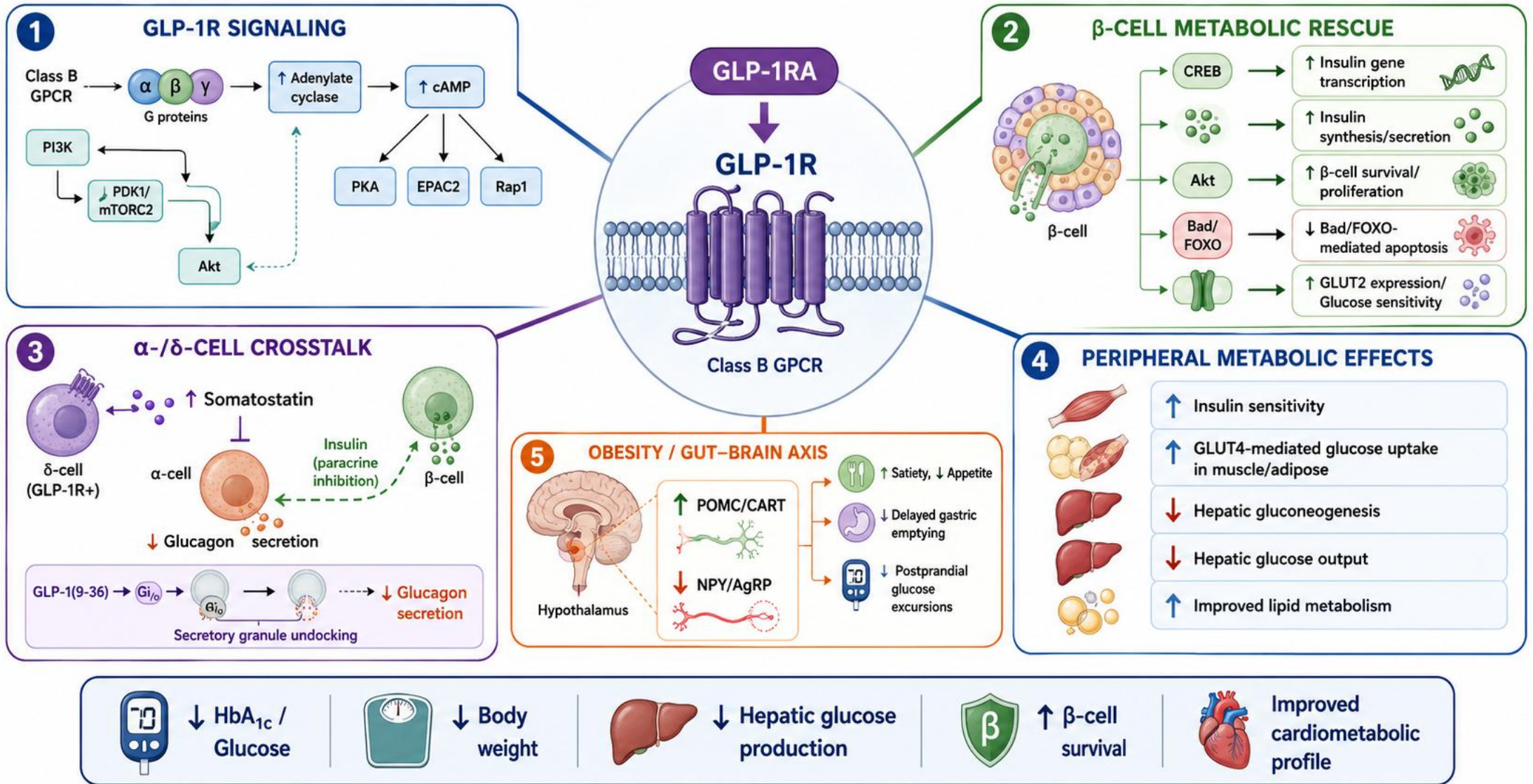




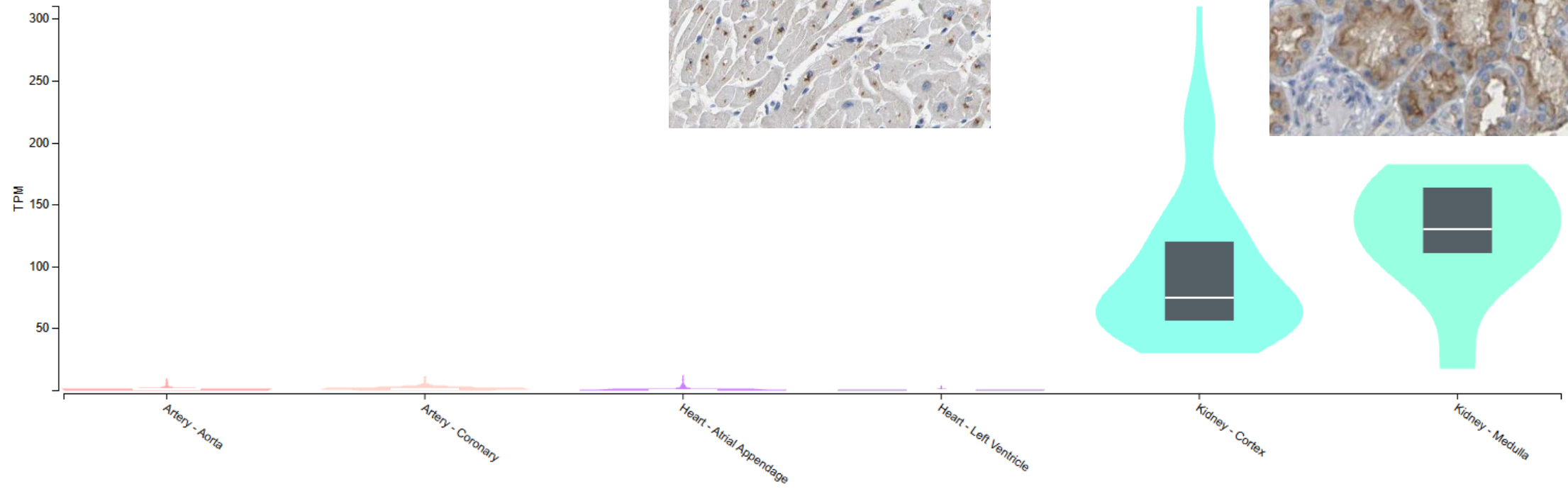
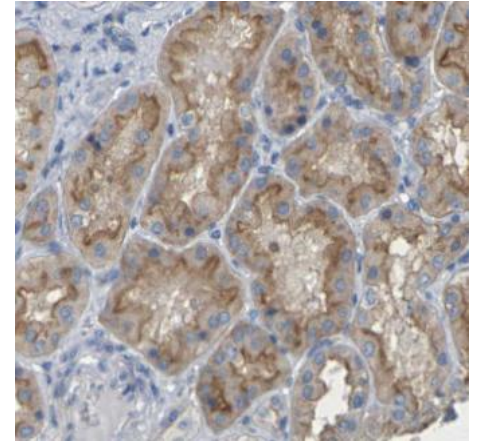
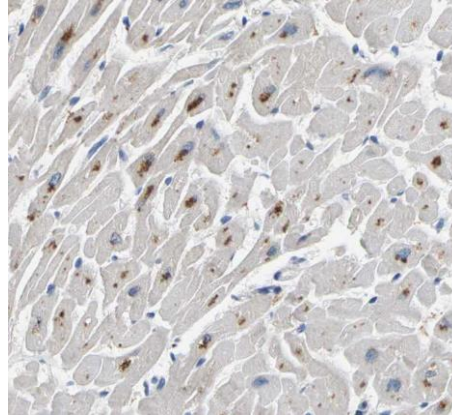
GLP1RA



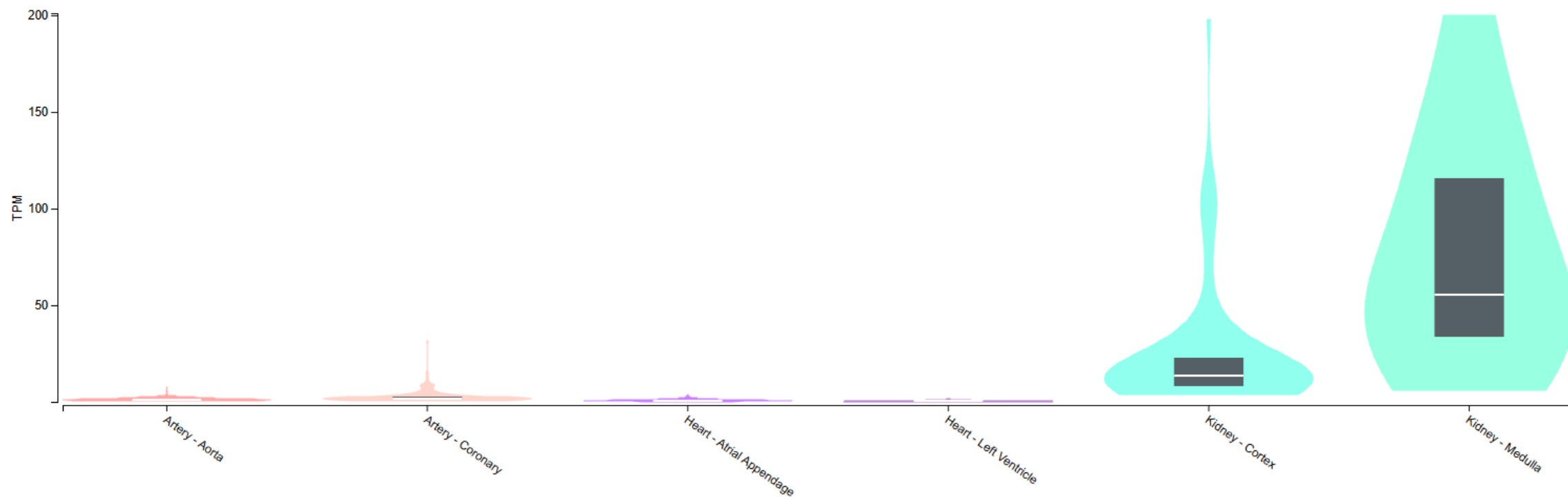
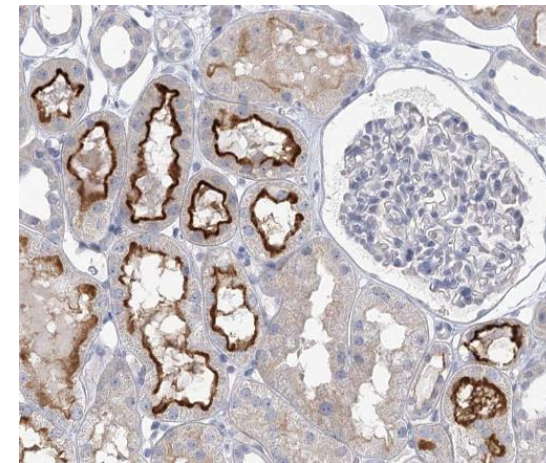
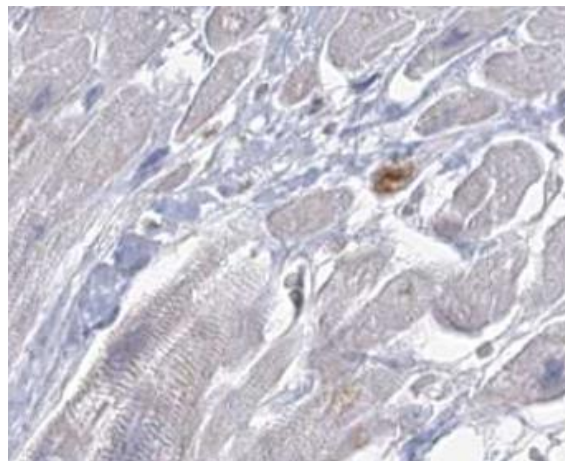
GLP-1 receptor agonists: molecular metabolic actions



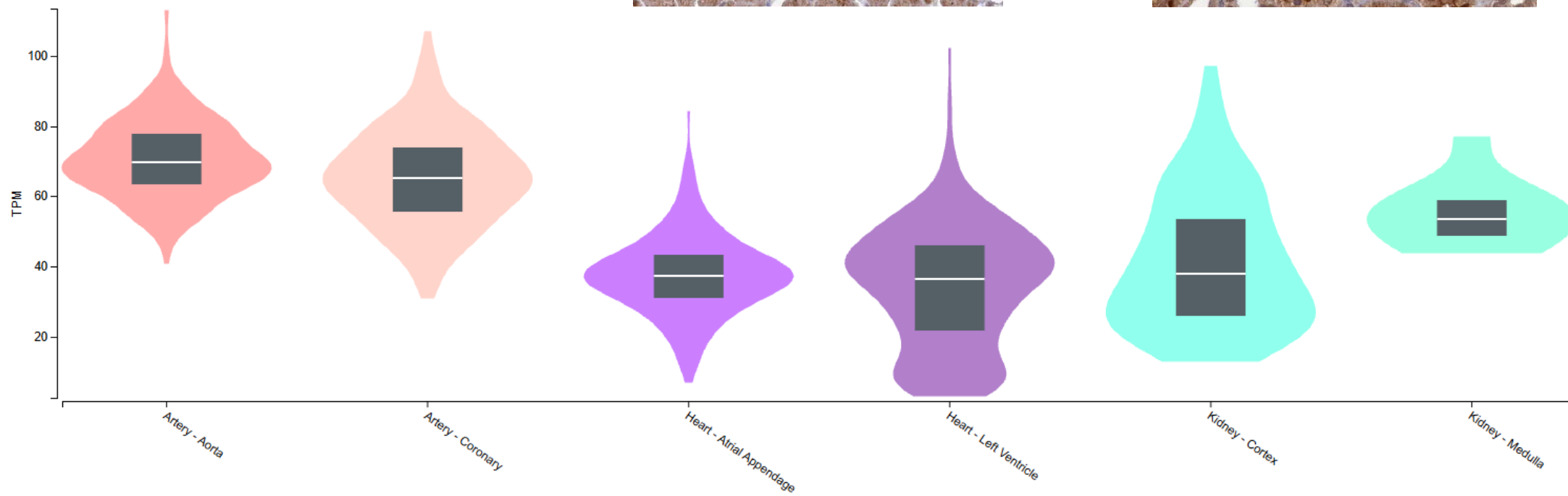
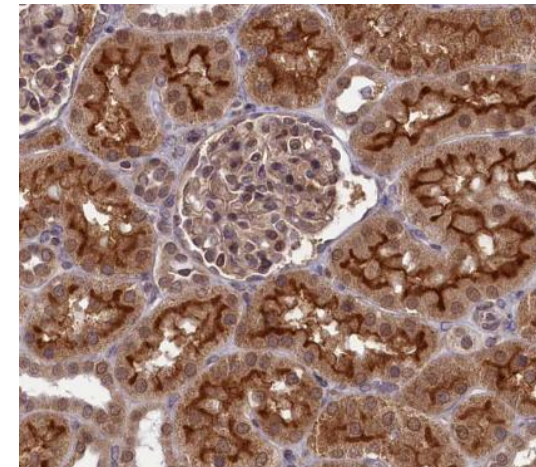
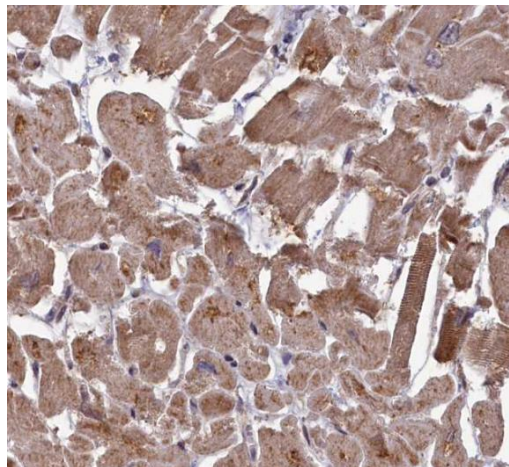
ENaC



NHE3



NHE1



Δίκτυο ENaC και NHE: από το νεφρικό σωληνάριο στο αγγείο και την καρδιά

1. SCNN1A / ENaC

Έντονο σωληναριακό σήμα

Εγγύς σωληνάριο
Άπω σωληνάριο / αθροιστικό σωληνάριο

Αγκύλη Henle

ENaC

Na⁺ ↑ Na⁺

Extra-renal ENaC

ενδοθήλιο
αρτηρίες

- Αγγειακή δυσκαμψία
- Salt-sensitive hypertension
- Φλεγμονή

2. NHE3 vs NHE1

NHE3 – νεφρός

Κυρίαρχος proximal tubular exchanger

Electroneutral Na⁺ absorption

Βαθιά εξελικτική διατήρηση

Έκφραση και σε teleost kidney

NHE1 – καρδιά

Σχεδόν πανταχού παρών pH/Na⁺ regulator

Ischemia-reperfusion biology

Hypertrophy

HF remodeling

3. Λειτουργική σύγκλιση με RAAS / MR / SGLT2

AT1R + proximal tubular φορτίο → NHE3

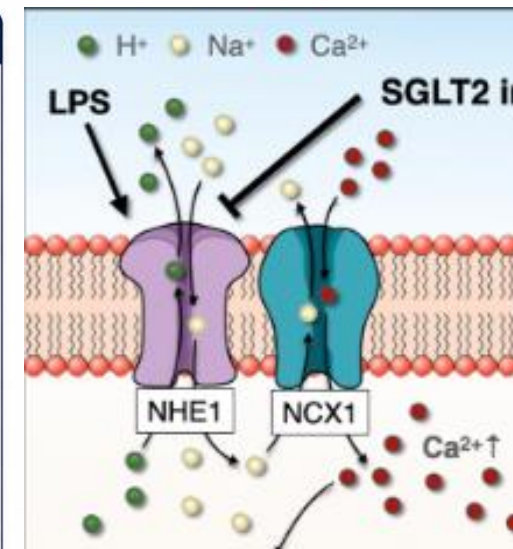
MR / ENaC άξονας → • Na⁺ κατακράτηση
• αγγειακή δυσλειτουργία

SGLT2i → • πειραματική διαμεσολάβηση μέσω NHE1
• καρδιακές μεταβολικές επιδράσεις

↓

Καρδιονεφρική σημασία

Na⁺ handling | Αγγειακός τόνος | Καρδιακό stress | Remodeling



Το δίκτυο ENaC/NHE συνδέει τη νεφρική μεταφορά Na⁺ με αγγειακή δυσκαμψία, καρδιακή αναδιαμόρφωση και καρδιονεφρική παθοφυσιολογία.

Γιατί έχει σημασία ;

- Ποια είναι η σειρά ή ποιος είναι ο καταλληλότερος συνδυασμός φαρμακευτικής στόχευσης;
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση συνδυασμών;
- Υπεργενίκευση αποτελεσμάτων κλινικών μελετών
- Ύπαρξη νεότερων φαρμακευτικών στόχων

