

Geografická a rasová variabilita renálních, kardiovaskulárních a bezpečnostních výsledných parametrů s kanagliflozinem: Sekundární analýza randomizované studie CREDESCENCE

Cardoza K, Kang A, Smyth B, et al. Geographic and racial variability in kidney, cardiovascular and safety outcomes with canagliflozin: A secondary analysis of the CREDESCENCE randomized trial.

Diabetes Obes Metab 2024;26:3530–3540.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetes 2. typu - inhibitor SGLT2 - kanagliflozin - srdeční selhání

Cílem studie bylo zkoumat vliv kanagliflozinu na renální a kardiovaskulární (KV) výsledné parametry u jedinců s diabetem 2. typu (DM2) napříč zeměpisnými regiony a rasovými skupinami. CREDESCENCE byla randomizovaná multicentrická studie v 690 centrech ze 34 zemí, od Spojených států amerických až po Nový Zéland, součástí byla i centra v ČR a na Slovensku. Studie byla ukončena po průměrné sledovací době 2,62 roku, protože dosáhla prespecifikovaného kritéria účinnosti pro zastavení.¹

Primární složený cílový ukazatel tvořily terminální selhání ledvin (ESKD), zdvojnásobení hodnoty kreatininu nebo úmrtí z renálních nebo KV příčin. Sekundární cílové ukazatele představovaly:

- úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání;
- úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda;
- hospitalizace pro srdeční selhání;
- zdvojnásobení hodnoty kreatininu, ESKD nebo úmrtí z renálních příčin;
- úmrtí z KV příčin;
- úmrtí z jakékoliv příčiny;
- úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro srdeční selhání nebo nestabilní angina pectoris.

K statistické analýze byl použit stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik.

Celkem bylo do studie CREDESCENCE zařazeno 4 401 pacientů, kteří byli rozděleni do šesti geografických oblastí: Severní Amerika (n = 1 182, 27 %), Střední a Jižní Amerika (n = 941, 21 %), východní Evropa (n = 947, 21 %), západní Evropa (n = 421, 10 %), Asie (n = 749, 17 %) a ostatní (n = 161, 4 %). Rasové skupiny byly čtyři: běloši (n = 2 931, 67 %), černoši nebo Afroameričané (n = 224, 5 %), Asiaté (n = 877, 20 %) a ostatní (n = 369, 8 %).

Kanagliflozin snížil relativní riziko výskytu primárního složeného cílového ukazatele v celé studii o 30 % (poměr rizik 0,70, 95% interval spolehlivosti 0,59–0,82; $p = 0,00001$). Nebyl nalezen důkaz heterogenit ve výsledku nebo signifikantních bezpečnostních výsledných parametrech.

Mezi geografickými i rasovými skupinami byly rozdíly v zastoupení žen a mužů, věku, indexu tělesné hmotnosti a v anamnéze kardiovaskulárního onemocnění.

Skupiny se výrazně lišily v incidenci příhod v placebové větvi. V západní Evropě byla nejnižší 31,8, naopak v Asii až 77,2 a 80,5 u ostatních. Podle rasové příslušnosti měli nejnižší incidenci v placebové větvi běloši (55,2/1 000 pacientoroků), nejvíce Asiaté (70,4/1 000 pacientoroků) a ostatní (87,7/1 000 pacientoroků).

Pokud jde o sekundární cílové ukazatele, byly zaznamenány rozdíly mezi skupinami v incidenci výsledných parametrů na placebo a stejně tak v efektu kanagliflozinu. Ve skupině černochoů nebo Afroameričanů a u ostatních byla incidence úmrtí z jakékoliv příčiny numericky vyšší ve skupině s kanagliflozinem.

Bezpečnostní výsledné parametry zahrnovaly amputace, fraktury, depleci volumu, akutní poškození ledvin, hyperkalemii a infekce močového traktu. I zde byla patrná heterogenita mezi skupinami, převládal zde ale spíše trend k nižším hodnotám komplikací ve skupině s kanagliflozinem.

Studie příznává limitace: Výsledky mohou být ovlivněny malými čísly, rozdílnou dostupností léčebné péče jak mezi

regiony, tak mezi rasovými skupinami ve stejném regionu a rozdílným socioekonomickým statusem. Stejně tak kategorizace rasy a etnicity je založena pouze na prohlášení pacienta. Tyto limitace vyžadují další výzkum.

Závěr hodnocení zní, že kanagliflozin snižuje riziko renálních a kardiovaskulárních příhod podobně u všech zeměpisných a rasových skupin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Studie CREDENCE byla další z pozitivních gliflozinových studií a její celkový výsledek nebyl žádným překvapením. Velké studie jsou drahé a sekundární analýzy mohou poskytnout data, která nebyla cílem studie. Zobecnění výsledků pro všechny testované populace je jednou z důležitých otázek celosvětových multicentrických studií.

Autoři nevysvětlují, proč se původní regionální rozdělení ve studii CREDENCE liší od rozdělení v komentovaném článku. Původně byly oblasti rozděleny na Severní Ameriku, Střední a Jižní Ameriku, Evropu a zbytek světa. Je pravda, že skupina zahrnující Jihoafrickou republiku, Spojené arabské emiráty, Čínu, Indii, Malajsii, Jižní Koreu, Japonsko a Austrálii s Novým Zélandem představuje více rozdílů než společných rysů, ale rozdělením této skupiny na dvě se situace příliš nevylepší.

Ještě problematičtější je rasové rozdělení. I v dřívě relativně homogenním bílém obyvatelstvu Evropy jsou relativně velké genetické rozdíly. Vůbec není zařazena kategorie hispánské populace Latinské Ameriky, která má velkou příměs původního obyvatelstva a která byla nepochybně z velké části rozdělena mezi bílé a černé, protože kategorie ostatní zahrnuje jenom 369 osob z celého světa. Autoři článku doporučují pro budoucí studie podrobnější dotazníkové klasifikace nebo klasifikace na podkladě genetických markerů. Při dnešní masivní migraci a prolínání populací je to ovšem sisyfovský úkol. Pokud má být cílem rozdělení osob ve studii na několik málo kategorií, pak to jistě nepovede k výsledku o nic lepšímu než samotné prohlášení pacienta.

Zajímavý je zejména údaj o složeném renálním výsledném parametru (bod d) v úvodním seznamu, kde východní Evropa

nejde sice proti celkovému trendu, ale má pouze minimální pokles rizika na kanagliflozinu – přibližně o 8 %. Přitom skupina východní Evropy je druhou největší, nejde tedy o chybu malých čísel. Dá se také předpokládat, že většina pacientů z tohoto regionu jsou běloši, kteří měli při léčbě kanagliflozinem riziko významně nižší u primárního i u sekundárních cílových ukazatelů. Je tedy vidět, že geografické a rasové rozdělení nepřináší konzistentní výsledky.

Otázkou je, zda by bylo vhodnější budoucí studie zaměřit nikoliv na rasu, ale spíše na odchylky v genech relevantních pro danou studii, což by u komplexních jevů, jako je krevní tlak nebo ateroskleróza, bylo obtížné, ale pro glifloziny by se tato metoda hodila pravděpodobně lépe. Polymorfismy genu SLC2A5 jsou popsány, mají pravděpodobně vliv na parametry metabolismu glukózy a hodnoty inzulínu, ale nikoliv na produkci glukagonu. Stejně tak byly studovány i polymorfismy genu UGT1A9, který ovlivňuje metabolismus gliflozinů, a nebyly shledány rozdíly v klinické účinnosti gliflozinů.²

Důležité je, že ve studii museli mít všichni maximální doporučenou nebo tolerovanou dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu nebo sartanu. Losartan podstatně snížil množství proteinu sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) i mRNA u hypertenzních diabetických potkanů neléčených inzulínem.³ Populace, která není předléčena blokátory renin-angiotenzin-aldosteronové osy, může tedy reagovat na medikaci glifloziny jinak.

Domnívám se, že hodnocení výsledků podle geografických a rasových kritérií v dané studii nedává konzistentní odpovědi, a nezlepšuje tak informace získané primárním hodnocením studie.

LITERATURA

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306.
2. Xu B, Li S, Kang B, et al. Role of SLC5A2 polymorphisms and effects of genetic polymorphism on sodium glucose cotransporter 2 inhibitors response. *Mol Biol Rep* 2023;50:9637–9647.
3. Osorio H, Bautista R, Rios A, et al. Effect of treatment with losartan on salt sensitivity and SGLT2 expression in hypertensive diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:e46–e49.