

# Účinek empagliflozinu na snížení hyperurikemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – explorativní analýzy ze studie EMPA-KIDNEY

Mayne KJ, Sardell RJ, Staplin N, et al. Empagliflozin lowers serum uric acid in chronic kidney disease. Exploratory analyses from the EMPA-KIDNEY trial.

*Nephrol Dial Transplant* 2025;40:720–730.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** dna – empagliflozin – chronické onemocnění ledvin – inhibitor SGLT2 – kyselina močová

Hyperurikemie se vyskytuje u 60 % pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a dna asi u 25 % těchto pacientů. Kromě zvýšeného rizika dny je hyperurikemie stále častěji považována za klinicky relevantní marker jiných, zejména kardiovaskulárních onemocnění (KVO), jako je hypertenze, fibrilace síní, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, a dále také úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin.

Kyselina močová (KM) je převážně vylučována ledvinami, je volně filtrována glomeruly a poté reabsorbována v proximálních tubulech transportérem URAT1 a facilitativním transportérem hexózy/urátu GLUT9b.<sup>1</sup> Snížená glomerulární filtrace vede ke zvýšení koncentrace KM v séru a zvýšené prevalenci dny u CKD.<sup>2</sup> Hyperurikemie je také spojena s rizikem další progresy CKD. Patogeneze poškození ledvin vyvolaného kyselinou močovou zahrnuje více mechanismů – endoteliální dysfunkci, aktivaci systému renin-angiotenzin, sníženou produkci oxidu dusnatého, fibrózu intersticia a oxidační stres. Zodpovězení otázky, zda je hyperurikemie jen laboratorním korelátém, nebo aktivním promotorem bludného kruhu zhoršování funkce ledvin, vyžaduje klinické studie s dobře definovanou studijní populací, které dosud nebyly provedeny.

V rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studiích bylo prokázáno, že inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) zpomalují progresi onemocnění ledvin u dospělých s CKD o více než 30 % a snižují výskyt akutního poškození ledvin o zhruba 25%.<sup>3</sup> Kromě toho je známo, že inhibitory SGLT2 snižují koncentrace KM u pacientů s diabetem a/nebo srdečním selháním,<sup>4–6</sup> přesto chybějí důkazy z randomizovaných klinických studií u pa-

cientů s CKD. To je důležité vzhledem k vysoké prevalenci hyperurikemie a proto, že nízká odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) může ovlivnit účinky inhibitorů SGLT2 na snižování koncentrace KM. Cílem analýzy bylo kvantifikovat vliv inhibice SGLT2 na koncentrace KM v séru v populaci studie EMPA-KIDNEY a vztáhnout jakékoli snížení koncentrace KM k jakýmkoli účinkům na riziko vzniku epizod dny a progresy CKD.

Studie EMPA-KIDNEY randomizovala 6 609 pacientů s CKD do skupin, kterým byl po dobu sledování s mediámem dvou let podáván buď empagliflozin v dávce 10 mg denně, nebo odpovídající placebo. Koncentrace KM v séru byla měřena při randomizaci a poté po 2 a 18 měsících sledování. Účinky empagliflozinu byly analyzovány pomocí předem specifikovaného přístupu smíšeného modelu s opakovanými měřeními (mixed model repeated measures, MMRM) upraveného podle věku, pohlaví, regionu, eGFR, poměru albuminu/kreatininu v moči (uACR) a kompenzace diabetu. Účastníci studie byli při každé návštěvě dotazováni na anamnézu výskytu dny. První hlášené ataky dny byly analyzovány pomocí Coxových regresních modelů. Celkový (první a opakující se) výskyt epizod dny byl následně analyzován pomocí Andersonova–Gillova rozšíření Coxovy regrese. *Post hoc* složený výsledný parametr zahrnoval nové zahájení terapie snižující hodnotu KM nebo kolchicinu. V podskupinách se známou výchozí koncentrací KM v séru byly v následných *post hoc* explorativních analýzách studie hodnoceny primární a sekundární renální ukazatele studie.

Výchozí koncentrace KM v séru byla při randomizaci měřena u 5 168 z 6 609 (78 %) účastníků. Průměrná hodnota

koncentrace KM v séru činila  $431 \pm 114 \mu\text{mol/l}$  a byla u mužů a žen podobná ( $433 \pm 114 \mu\text{mol/l}$  vs.  $428 \pm 112 \mu\text{mol/l}$ ). U osob s hyperurikémií byl vstupně častěji zjištěn vyšší index tělesné hmotnosti, anamnéza srdečního selhání a užívání diuretické terapie. Vyšší výchozí koncentrace KM v séru byla také spojena s vyšším pětiletým rizikem selhání ledvin, avšak korelace mezi koncentrací KM v séru a eGFR byla nízká. U pacientů zařazených do skupiny s placebem byla hodnota KM při randomizaci silně pozitivně asociována s budoucím rizikem epizody dny. Účastníci studie referující dnu v anamnéze měli nižší průměrnou koncentraci KM v séru ( $422 \pm 121 \mu\text{mol/l}$  vs.  $435 \pm 110 \mu\text{mol/l}$ ) a s větší pravděpodobností již na začátku studie užívali léky snižující hodnotu KM nebo kolchicin. Užívání léků ovlivňujících koncentraci KM nebo kolchicin bylo běžné i u pacientů s absencí dny v anamnéze (1 179 pacientů, 50 %).

U 2 691 účastníků, u kterých byla během sledování alespoň jednou provedena analýza KM, empagliflozin vedl k významnému snížení koncentrace KM v séru, jež se projevilo do dvou měsíců a přetrvávalo nejméně 18 měsíců. Rozdíl mezi skupinami byl za 18 měsíců v průměru  $-25,6 \mu\text{mol/l}$  (95% interval spolehlivosti [CI]  $-30,3$  až  $-21,0$ ). Pozorovaný účinek na snížení KM byl podobný u mužů i žen a nebyl ovlivněn výchozími hodnotami KM, předchozí anamnézou dny ani užíváním diuretik nebo užíváním léků na snížení koncentrace KM/kolchicinu na začátku studie. Účinky na snížení koncentrace KM byly větší u pacientů s vyšší hodnotou eGFR na začátku studie ( $p < 0,001$ ). Dále byl účinek empagliflozinu na KM větší u pacientů bez současné přítomnosti diabetu než u pacientů s diabetem ( $p < 0,001$ ). Velikost rozdílu mezi

pacienty s diabetem a pacienty bez diabetu byla sama o sobě větší při vyšších oproti nižším hodnotám eGFR.

Během dvouletého sledování bylo u 595 účastníků zaznamenáno 869 epizod dny (404 příhod u 278 účastníků ve skupině s empagliflozinem a 465 příhod u 317 účastníků ve skupině s placebem). Empagliflozin v porovnání s placebem významně nesnížil výskyt prvních nebo celkových (prvních a recidivujících) příhod dny (poměr rizik [HR] 0,87; 95% CI 0,74–1,02 a HR 0,86; 95% CI 0,72–1,03). Poměry rizik byly v analýzách jednotlivých podskupin podle výchozí eGFR a kompenzace diabetu podobné ( $p = 0,17$ ). Poměr rizik byl podobný i v *post hoc* analýze s vyloučením 2 350 účastníků, kteří již při randomizaci užívali terapii snižující hodnotu KM nebo kolchicin.

V celé populaci EMPA-KIDNEY a ve srovnání s placebem snížil empagliflozin riziko primárního složeného výsledného parametru progresse onemocnění ledvin nebo úmrtí z KV příčin o 28 % (HR 0,72; 95% CI 0,64–0,82). V relativním účinku podle výchozí koncentrace KM v séru nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl. Většina z 990 primárních výsledných příhod byla způsobena progresí onemocnění ledvin (888 příhod) a celkově empagliflozin snížil riziko tohoto sekundárního výsledného parametru o 29 % (HR 0,71; 95% CI 0,62–0,82), opět bez významné vazby s koncentrací KM v séru při randomizaci ( $p = 0,92$ ).

V explorativních analýzách nebyly nalezeny žádné důkazy o tom, že by účinek empagliflozinu oproti placebo na primární a sekundární renální ukazatele byl vysvětlen koncentrací KM v séru během studie. Vliv empagliflozinu na primární sledovaný parametr a parametry progresse renálního onemocnění byl podobný bez ohledu na výchozí hodnotu KM.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN

Popsané průzkumné analýzy si klady za cíl kvantifikovat vliv inhibice SGLT2 na hyperurikémií a výskyt dny u široké populace pacientů s CKD s rizikem jeho progresse. Ve studii EMPA-KIDNEY empagliflozin přispěl k časnému a trvalému snížení koncentrace KM v séru, s většími účinky při vyšší eGFR a u pacientů bez diabetu. Účinky empagliflozinu na progresi onemocnění ledvin nebyly závislé na výchozí koncentraci KM ani na hodnotách KM v průběhu studie. Celkově byl průměrný účinek relativně mírný (relativní snížení KM o 6 %) a neprojevil se měřitelným vlivem na klinické riziko dnavých příhod v této studované populaci. Popsaný účinek inhibitorů SGLT2 na KM je mnohem menší než dosažený inhibitory xanthinoxidázy (30–50 %)<sup>7</sup> nebo novějším inhibitorem URAT1 verinuradem (40–80 %).<sup>8</sup> Nicméně empagliflozin snížil koncentraci KM v séru také u účastníků, kteří referovali užívání terapie snižující KM již na začátku studie. To naznačuje možnost přídátého mechanismu účinku inhibice SGLT2.

Účinek na snížení KM pozorovaný ve studii EMPA-KIDNEY je v rozmezí účinků popisovaných v jiných rozsáh-

lých studiích s inhibitory SGLT2. Tyto účinky se značně liší, přičemž průměrný rozdíl mezi skupinami se pohybuje od  $13 \mu\text{mol/l}$  ve studiích CREDENCE do  $50\text{--}70 \mu\text{mol/l}$  ve studiích DAPA-HF, EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved.<sup>4,9,10</sup> Provedené analýzy naznačují hypotézu, že zjevné rozdíly v účincích na snížení hodnoty KM mezi rozsáhlými studiemi s inhibitory SGLT2 mohou odrážet rozdíly v charakteristikách hodnocené populace, konkrétně ke vztahu k diabetu a úrovni funkce ledvin. Například účinky na snížení koncentrace KM jsou největší ve studiích srdečního selhání, které zahrnovaly přibližně 50 % účastníků s diabetem i bez diabetu a s relativně zachovanou funkcí ledvin a nejmenší ve studii s CKD, která zahrnovala výhradně účastníky s diabetem 2. typu, kde průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu byla 8,3 % a dvě třetiny účastníků již na začátku studie užívaly inzulinoterapii.<sup>11</sup> Rozdílné účinky na snížení hodnoty KM, které byly pozorovány u pacientů s diabetem a bez diabetu ve studii EMPA-KIDNEY, nejsou zcela vysvětleny rozdíly ve výchozí eGFR.

*Mechanismy, kterými empagliflozin snižuje koncentraci KM v séru, by mohly zahrnovat jak zvýšené renální vylučování, tak sníženou syntézu KM.<sup>12</sup> Inhibice SGLT2 zvyšuje hodnotu tubulární glukózy, což kompetitivně antagonizuje reabsorpci urátu prostřednictvím transportéru GLUT9b v proximálním tubulu. Urikosurii vyvolanou inhibitory SGLT2 však nelze vysvětlit pouze glykosurií, protože větší účinky byly pozorovány u účastníků bez diabetu, u kterých je glykosurie utlumena.<sup>13</sup> Studie na zvířatech naznačují, že urikosurie může být navíc zesílena přímými účinky inhibitorů SGLT2 na transportéry urátu v ledvinách (GLUT9 a ABCG2). Fenomén oslabeného snižování hodnoty KM u pacientů s diabetem by mohl být vysvětlen antagonistickými účinky inzulínu při modulaci transportéru urátu v ledvinách, což bylo prokázáno ve studiích na zvířatech.<sup>14</sup> Mimo ledviny mohou inhibitory SGLT2 také snižovat syntézu KM prostřednictvím downregulace pentózo-fosfátové dráhy (tj. zdroje purinů, které jsou metabolizovány na KM). Dalším aspektem je skutečnost, že inhibitory SGLT2 mohou snižovat potřebu zahájení další diuretické terapie<sup>15</sup> – jak bylo pozorováno ve studii EMPA-KIDNEY – pravděpodobně v důsledku sníženého množství tělesné vody.<sup>16</sup> To je relevantní, protože klíčková a thiazidová diuretika snižují vylučování KM, podporují hyperurikemii a jsou spojena se zvýšeným rizikem dny.<sup>17</sup>*

*Nebyly shledány žádné důkazy o tom, že by vliv empagliflozinu na vývoj dlouhodobé eGFR (ani souhrnný výsledný parametr progresse onemocnění ledvin) byl vysvětlen koncentracemi KM ve studii. Zajímavým pozorováním týkajícím se vztahu mezi eGFR a účinkem empagliflozinu na snížení koncentrace KM je fakt, že k jejímu snížení došlo relativně brzy, navzdory*

*očekávanému akutnímu poklesu eGFR.<sup>18</sup> Změny v hodnotě KM mohou také odrážet úbytek hmotnosti,<sup>19</sup> ale vzhledem k tomu, že efektivní úbytek hmotnosti 1 kg u pacientů léčených empagliflozinem ve studii EMPA-KIDNEY je zcela vysvětlen ztrátou tekutin (a nikoli tuku), neočekává se, že by úbytek hmotnosti vysvětloval snížení koncentrace KM.<sup>16</sup>*

*I přes velký počet účastníků studie s možností poskytnutí relativně přesných odhadů účinků v jednotlivých podskupinách byl efekt na snížení koncentrace KM pouze 25 μmol/l. Tak malý vliv na KM může být příliš nízký na to, aby bylo možné detekovat jakýkoli významný vliv inhibice SGLT2 na dnave příhody, a to i ve velkých studiích. Z dřívějších studií existují určité důkazy, že výskyt dnave příhod je snížen, když jsou dostupná data kombinována,<sup>20</sup> a dále z analýz zkoumajících post hoc výsledky na základě zahájení terapie snižující hodnotu KM.<sup>21</sup> Hlavním omezením současných analýz – kromě jejich explorativní povahy post hoc – je tedy to, že neměly dostatečnou statistickou sílu k posouzení, zda se účinek empagliflozinu na KM projeví v účincích na klinické epizody dny. Spoléhání se na hlášení účastníků studie EMPA-KIDNEY k zjištění četnosti dnave příhod lze považovat za omezení.*

*Závěrem lze shrnout, že ve studii EMPA-KIDNEY empagliflozin mírně snížil koncentraci KM v séru u široké škály pacientů s CKD s většími účinky při vyšší eGFR a u pacientů bez přítomnosti diabetu. U pacientů se špatnou kontrolou glykemie bylo snížení hodnoty KM minimální. Koncentrace KM v séru nevysvětlila účinek empagliflozinu na zpomalení progresse onemocnění ledvin. Vzhledem k tomu, že účinek inhibice SGLT2 na KM je mírný, je jakýkoli přímý účinek na klinické epizody dny u pacientů s CKD pravděpodobně malý.*

#### LITERATURA

1. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1291–1298.
2. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspá MA, et al. Uric acid and chronic kidney disease: still more to do. *Kidney Int Rep* 2023;8:229–239.
3. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists Consortium Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–1801.
4. McDowell K, Welsh P, Docherty KF, et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1066–1076.
5. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:135–141.
6. Cherney DZI, Cosentino F, Pratley RE, et al. The differential effects of ertugliflozin on glycosuria and natriuresis biomarkers: prespecified analyses from VERTIS CV. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1114–1122.
7. Becker MA, Schumacher HR, Wotmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450–2461.
8. Stack AG, Dronamraju N, Parkinson J, et al. Effect of intensive urate lowering with combined venurad and febuxostat on albuminuria in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2021;77:481–489.
9. Doi Y, Hamano T, Yamaguchi S, et al. Mediators between canagliflozin and renoprotection vary depending on patient characteristics: insights from the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:2944–2953.
10. Green J. Uric acid and treatment with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): the EMPEROR-Preserved Trial. *Metabolism* 2023;142:155468.
11. 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.
12. Packer M. Hyperuricemia and gout reduction by SGLT2 inhibitors in diabetes and heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:371–381.
13. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;93:231–244.
14. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F826–F834.
15. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2023;44:2930–2943.
16. Mayne KJ, Staplin N, Keane DF, et al. Effects of empagliflozin on fluid overload, weight, and blood pressure in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2024;35:202–215.
17. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012;344:d8190.
18. EMPA-KIDNEY Collaborative Group Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:39–50.

19. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2391–2399.
20. Banerjee M, Pal R, Maisnam I, et al. Serum uric acid lowering and effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on gout. A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:2697–2703.
21. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, et al. Association of dapagliflozin use with clinical outcomes and the introduction of uric acid-lowering therapy and colchicine in patients with heart failure with and without gout: a patient-level pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol* 2023;8:386–393.