

Vliv inhibitorů SGLT2 na funkci ledvin u veteránů s ADPKD

Eswarappa M, Madden E, Shlipak MG, et al. Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitor therapy and longitudinal changes in kidney function among veterans with autosomal dominant polycystic kidney disease.

Clin J Am Soc Nephrol 2025;20:940–949.

KLÍČOVÁ SLOVA: ADPKD - inhibitory SGLT2 - progresse - renální funkce

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) (glifloziny) mají prokázané významné nefroprotektivní účinky. Pacienti s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) byli však z původních studií s dapagliflozinem (DAPA-CKD) a empagliflozinem (EMPA-KIDNEY) vyloučeni pro zjištění progresse cystózy u animálních modelů po podávání gliflozinů. Glifloziny s diuretickým efektem mohou vést ke zvýšení sekrece vazopresinu, a tím potenciálně urychlit růst cyst.

Jednalo se o retrospektivní studii u veteránů ve Spojených státech amerických s ADPKD, u kterých byla zahájena terapie glifloziny mezi roky 2017–2023. Byla analyzována data pacientů starších 18 let, kteří byli vedeni pod diagnózou Q61.2 nebo Q61.3 podle Mezinárodní klasifikace nemocí. Pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) nižší než 15 ml/min/1,73 m² a s diabetes mellitus 1. typu na léčbě inzulinem byli ze studie vyloučeni. Z celkem 9 061 pacientů s ADPKD bylo do analýzy vybráno 348 pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu (62 %) nebo bez diabetu léčených minimálně jeden rok inhibitory SGLT2. Muži představovali 93 % pacientů, průměrný věk dosahoval 68 ± 11 let, medián vstupní eGFR byl 53 ml/min/1,73 m². Třetina pacientů měla současně srdeční selhání, polovina měla v anamnéze ischemickou chorobu srdeční nebo mozkovou příhodu, všichni pacienti užívali antihypertenziva. Inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému bylo léčeno 65 % pacientů. Pouze jeden pacient užíval tolvaptan.

Dále byl u pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu porovnáván efekt inhibitorů SGLT2 a inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) na pokles eGFR během ročního podávání.

Před zahájením podávání inhibitorů SGLT2 dosahoval pokles eGFR -0,79 ml/min/1,73 m²/90 dnů (95% in-

terval spolehlivosti [CI] -1,26 až -0,33 ml/min/1,73 m²/90 dnů). Po prvních třech měsících podávání inhibitorů SGLT2 došlo očekávaně k rychlejšímu poklesu eGFR (-2,78 ml/min/1,73 m²/90 dnů, 95% CI -4,04 až -1,53 ml/min/1,73 m²/90 dnů). Následně se během 3–12 měsíců po zahájení léčby eGFR stabilizovala (-0,07 ml/min/1,73 m²/90 dnů, 95 % CI -0,72 až 0,58 ml/min/1,73 m²/90 dnů).

Dvě stě sedmnáct pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu léčených inhibitory SGLT2 bylo porovnáno se 198 pacienty s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu na léčbě inhibitory DPP-4. Pacienti léčení inhibitory SGLT2 měli nižší hodnotu glykosylovaného hemoglobinu (lepší kompenzaci diabetes mellitus), ale procento pacientů s kardiálním selháním a ischemickou chorobou srdeční bylo u pacientů s léčbou gliflozinem významně vyšší. Během prvních tří měsíců po zahájení léčby byl zaznamenán významně vyšší pokles eGFR u pacientů léčených inhibitory SGLT2 než u pacientů užívajících inhibitory DPP-4. Následně během devíti měsíců byl pokles eGFR při léčbě inhibitory SGLT2 pomalejší než při léčbě inhibitory DPP-4, rozdíl ve prospěch inhibitorů SGLT2 činil 1,29 (0,16–2,41) ml/min/1,73 m²/90 dnů.

Závěrem studie bylo konstatováno, že u starších pacientů s ADPKD s vysokou prevalencí diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárními chorobami došlo při podávání inhibitorů SGLT2 po iniciálním poklesu eGFR ke stabilizaci renálních funkcí během dalších devíti měsíců. Podávání inhibitorů SGLT2 bylo spojeno s pomalejším poklesem eGFR než podávání inhibitorů DPP-4 u pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu. U starších pacientů s ADPKD s mírnější formou ADPKD, ale se řadou cévních komorbidit zpomalují inhibitory SGLT2 pokles funkce ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Inhibitory SGLT2 vykazují řadu renoprotektivních účinků u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Snížení resorpce sodíku a glukózy v proximálním tubulu ledvin vede ke zvýšenému přísunu sodíku k macula densa, což vede k vazokonstrikci vas afferens, a tím ke snížení intraglomerulárního tlaku. Dochází k poklesu albuminurie. Maladaptivní hyperfiltrace je i jedním z mechanismů, které vedou k zániku dalších glomerulů u pacientů s ADPKD, kde tlak rostoucích cyst poškozuje glomeruly a ústí postupně v jejich zánik a pokles renální funkce. Snížením resorpce sodíku a glukózy se šetří i buňky proximálního tubulu, snižuje se spotřeba kyslíku v těchto buňkách, snižuje se oxidační stres a zvyšuje se výkonnost mitochondrií. Indukce mírné ketózy inhibitory SGLT2 snižuje závislost na oxidačním náročném metabolismu glukózy. Ketogenní dieta má pozitivní vliv i na průběh ADPKD, mírně vyšší hodnota beta-hydroxybutyrátu u ADPKD je spojena s pomalejším poklesem eGFR.¹ Dále inhibitory SGLT2 snižují produkci prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin 6 a tumor nekrotizující faktor alfa, které přispívají k fibrotizaci intersticia ledvin a k poklesu renální funkce.

Inhibitory SGLT2 ve velkých studiích DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY jednoznačně vedly u pacientů s renální insuficiencí a proteinurií ke zpomalení poklesu eGFR, k poklesu proteinurie a snížení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů. Do těchto studií však nebyli zahrnuti pacienti s ADPKD. Jedním z důvodů bylo, že inhibitory SGLT2 vedou ke zvýšené koncentraci vazopresinu, který po navázání na V₂ receptory cyst zvyšuje sekreci tekutiny do cyst. Zvýšené koncentrace vazopresinu jsou spojeny s rychlejší progresí ADPKD, a proto jsou pacienti s předpokládanou rychlou progresí ADPKD léčeni blokátorem V₂ receptorů vazopresinu tolvaptanem. Dále bylo u empagliflozinu zjištěno zvýšení hmotnosti ledvin, kdy pravděpodobně glykosurie zvyšuje velikost tubulárních buněk a buněk sběrných kanálků. Výsledky animálních studií u polycystických krys s glifloziny nebyly jednoznačné. Dapagliflozin a kanagliflozin neovlivnily u polycystických krys pokles renální funkce, a navíc bylo prokázáno zvětšení objemu cystických ledvin.² V těchto modelech však byly cysty odvozeny od buněk proximálního tubulu, zatímco cysty u pacientů s ADPKD pocházejí především z distálního nefronu.

Zatím byla publikována pouze dvě malá sledování s glifloziny u ADPKD. U 20 pacientů s ADPKD došlo během tří měsíců ke zvětšení objemu polycystických ledvin,³ ve druhé

studii pouze u sedmi pacientů s ADPKD došlo také během 20 měsíců ke zvětšení objemu polycystických ledvin, ale renální funkce se stabilizovala.

V této retrospektivní studii byli hodnoceni starší pacienti s ADPKD (především muži, průměrný věk 68 ± 11 let) se zachovanou funkcí ledvin, často s diabetes mellitus 2. typu (62 %) a řadou kardiovaskulárních komplikací v anamnéze. Výsledky zobrazovacích metod nebyly k dispozici, objem ledvin nemohl být analyzován. Pacienti neměli genetické vyšetření, vzhledem k zachované funkci ledvin ve vyšším věku se pravděpodobně většinou jednalo o mírnější formy ADPKD. Inhibitory SGLT2 po počátečním poklesu eGFR vedly ke stabilizaci renálních funkcí jako u ostatních pacientů s chronickou renální insuficiencí jiné etiologie. Pozitivní roli jistě hrálo i příznivé ovlivnění dalších komorbidit, jako jsou kardiovaskulární komplikace a diabetes mellitus, nezávisle na ADPKD. Inhibitory SGLT2 u pacientů s ADPKD s diabetes mellitus 2. typu zmírňovaly pokles eGFR ve srovnání s inhibitory DPP-4, což je ve shodě s dalšími studii u těchto dvou přípravků.

Nyní probíhá 12měsíční studie u ADPKD s empagliflozinem ve Spojených státech amerických (NCT05510115). V Evropě probíhá 18měsíční studie s empagliflozinem – EMPA-PKD, kde pacienti budou stratifikováni i dle užívání tolvaptanu. Tolvaptan ve spojení s inhibitory SGLT2 může podněcovat ještě větší polyurii, takže bude důležité sledování nežádoucích účinků a compliance s léčbou oběma přípravky. V Německu a ve Francii začínají další dvě studie s dapagliflozinem – STOP-PKD a DAPA-PKD, které budou trvat 36 a 24 měsíců. V rámci těchto studií budou glifloziny podávány pouze pacientům s ADPKD, kteří nejsou léčeni tolvaptanem. Bude sledován pokles eGFR, poměr albumin/kreatinin v moči (ACR), objem polycystických ledvin hodnocený magnetickou rezonancí. K definitivnímu doporučení gliflozinů u ADPKD musíme vyčkat výsledků těchto velkých studií.

V této analýze se jednalo o první velký soubor pacientů s polycystózou ledvin, kde byl prokázán pozitivní vliv inhibitorů SGLT2 na pokles eGFR. Nevýhodou je jistě složení souboru, především starší muži s mírnější formou polycystózy a retrospektivní zpracování dat eGFR bez dostupných výsledků zobrazovacích metod a genetiky. Nyní je dle *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* doporučeno podávání inhibitorů SGLT2 u pacientů s ADPKD pouze v případě srdečního selhání.

LITERATURA

1. Knol MGE, Bais T, Geertsema P, et al. Higher beta-hydroxybutyrate ketone levels associated with a slower kidney function decline in ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:838–847.
2. Kapoor S, Rodriguez D, Riwanto M, et al. Effect of sodium-glucose cotransport inhibition on polycystic kidney disease progression in PCK rats. *PLoS ONE* 2015;10:e0125603.
3. Morioka F, Nakatani S, Uedono H, et al. Short-term dapagliflozin administration in ADPKD – a retrospective single-arm case series study. *J Clin Med* 2023;12:6341.