

# Inhibitory SGLT2 pro všechny bez rozdílu renální funkce a albuminurie? Výsledky studie SMART-C

Neuen BL, Fletcher RA, Anker SD, et al. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Meta-Analysis.

JAMA 2025 Nov 7:e2520834. Doi:10.1001/jama.2025.20834. Online ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** albuminurie - inhibitory SGLT2 - chronické onemocnění ledvin - odhadovaná glomerulární filtrace

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2), CKD či srdečním selháním. Proto je užívání inhibitorů SGLT2 u těchto skupin pacientů součástí doporučených léčebných postupů.<sup>1</sup> U nemocných s CKD stadia 4 a u nemocných s nízkou albuminurií či bez ní se však účinek inhibitorů SGLT2 poměrně často považuje za nejistý a výsledky řady studií celosvětově potvrzují, že u pacientů s nízkou odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) je nižší pravděpodobnost léčby těmito léky.<sup>2</sup> Mezi důvody této určité restrikce patřila zejména obava ze zvýšeného rizika vzniku akutního poškození ledvin (AKI) u nemocných s CKD a dále snižující se účinnost inhibitorů SGLT2 na kontrolu glykemie při nižších hodnotách eGFR.<sup>3</sup>

Cílem práce bylo objasnit, zda eGFR či stupeň albuminurie, měřený poměrem koncentrace albuminu a kreatininu v moči (UACR), ovlivňuje účinek inhibitorů SGLT2 na progresi ledvinného onemocnění.

Potřebná data do studie byla získána z údajů nashromážděných v rámci studií zahrnutých do práce konsorcia SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (SMART-C). Do metaanalýzy byly zařazeny randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie podílející se na posouzení účinnosti inhibitorů SGLT2 na zpomalení progresu CKD, které zahrnovaly nejméně 500 účastníků v každé skupině po dobu sledování nejméně šest měsíců. Výsledky léčby v jednotlivých studiích byly shromážděny a jejich souhrnný účinek byl zpracován metodou metaanalýzy vážené inverzním rozptylem. Primární cílový ukazatel k posouzení progresu CKD byl stanoven jako kompozitní cílový ukazatel zahrnující: selhání ledvin, pokles eGFR o nejméně 50 % či úmrtí

v důsledku selhání ledvin. Jako sekundární cílové ukazatele byly stanoveny: 1) selhání ledvin,  $\geq 50\%$  redukce eGFR či úmrtí z kardiovaskulárních příčin či z důvodu selhání ledvin; 2) selhání ledvin; 3) selhání ledvin či mortalita ze všech příčin; 4) závažné AKI. Navíc byla k sekundárním cílovým ukazatelům zařazena vypočtená hodnota ročního poklesu eGFR.

V souboru 70 361 pacientů (průměr [SD] věk 64,8 [8,7] roku; 24 595 [35,0 %] žen) z deseti randomizovaných studií došlo k progresi CKD u 2 314 (3,3 %) a k vývoji selhání ledvin u 988 (1,4 %) pacientů. Inhibitory SGLT2 významně snížily riziko progresu CKD (25,4 příhody vs. 40,3 příhody na 1 000 pacientoroků v porovnání s pacienty bez inhibitorů SGLT2; poměr rizik [HR] v průměru napříč všemi kategoriemi základní/vstupní eGFR byl 0,62; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,57–0,68). V kategorii základní eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla hodnota HR = 0,61 (95% CI 0,52–0,71); v kategorii eGFR 45 až  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla hodnota HR = 0,64 (95% CI 0,52–0,71) a v kategorii nejnižší základní eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla hodnota HR = 0,71 (95% CI 0,52–0,71). Ve vztahu k základní albuminurii byla hodnota HR v průměru napříč všemi kategoriemi základní albuminurie rovna 0,60 (95% CI 0,44–0,76). V kategorii základní albuminurie  $\leq 30$  mg/g byla hodnota HR = 0,58 (95% CI 0,55–0,65); v kategorii albuminurie  $> 30$ –300 mg/g byla hodnota HR = 0,74 (95% CI 0,57–0,96) a v kategorii nejvyšší albuminurie  $> 300$  mg/g byla hodnota HR = 0,57 (95% CI 0,52–0,64). Trend pozorovaný ve vztahu vstupní eGFR a účinku inhibitorů SGLT2 na eGFR ani trend pozorovaný ve vztahu vstupní albuminurie a účinku inhibitorů SGLT2 na UACR nedosáhly statistické významnosti (hodnoty *p* pro tyto trendy byly 0,16 pro vstupní eGFR a *p* = 0,49 pro vstupní albuminurii).

Užití inhibitorů SGLT2 vedlo také k poklesu rizika všech sledovaných sekundárních cílových ukazatelů. Ačkoli rozsah protekce dosahoval různé úrovně, vedlo užití inhibitorů SGLT2 ke snížení ročního poklesu eGFR napříč všemi podskupinami eGFR a UACR, a to i v případě, že pacienti s DM a bez DM byli analyzováni odděleně; v absolutních číslech šlo o snížení poklesu eGFR za rok o 1,26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Užití inhibitorů SGLT2 také vedlo ke snížení samotného rizika selhání ledvin (HR 0,66 [95% CI 0,58–0,75]). Akutní změny eGFR po nasazení léčby byly zaznamenány ve všech sledovaných podskupinách pacientů, nejčastěji u pacientů s nejnižší vstupní eGFR a nejvyšší vstupní UACR, avšak v naprosté většině byly tyto změny

relativně malé (v průměru kolem 5 %, což představovalo pokles eGFR kolem –2,19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a nedosahovaly 20–30% redukce eGFR, rozmezí, které bylo v rámci doporučených postupů pro léčbu inhibitory SGLT2 obvykle považováno za důvod pro přerušeni či ukončení léčby.

Závěrem autoři konstatovali, že v této metaanalýze bylo prokázáno, že užití inhibitorů SGLT2 vede ke snížení progresu CKD bez ohledu na základní eGFR či albuminurii, počítaje v to pacienty s CKD stadia 4 či pacienty s malou či žádnou albuminurií. Tyto nálezy podporují představu rutinního užití inhibitorů SGLT2 u celého spektra pacientů s CKD a DM2, CKD jiné etiologie či se srdečním selháním.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Detailnímu rozboru metaanalýzy a širším dopadům jejích výsledků pro klinickou praxi se v editorialech časopisu JAMA věnovali Gregg a spol.<sup>4</sup> Zdůraznili, že užití inhibitorů SGLT2 je v převážné většině současných doporučených postupů pro praxi navrženo pro pacienty s CKD s eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kteří mají současně DM2, srdeční selhání či UACR větší než 200 mg/g.<sup>1</sup> Hlavní nezodpovězenou otázkou doposud zůstávalo, zda užití inhibitorů SGLT2 příznivě ovlivňuje progresi CKD i v případě užití u pacientů s nižšími hodnotami albuminurie či v případě nižší eGFR, než doposud specifikovaly platné doporučené postupy. Komentovaná metaanalýza na podkladě reprezentativního souboru pacientů jednoznačně prokázala, že užití inhibitorů SGLT2 účinně zpomaluje progresi CKD bez ohledu na základní hodnotu eGFR, UACR a přítomnost či nepřítomnost DM. Je zřejmé, že dosažený benefit při léčbě inhibitory SGLT2 výrazně převyšuje absolutní riziko vzniku relativně vzácných nežádoucích účinků spojených s léčbou. Tyto závěry se zvláště týkají kategorie pacientů s velmi nízkou vstupní eGFR (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u kterých lze v souladu s jinými studiemi<sup>5</sup> prokázat zřetelně převažující příznivý účinek léčby. Lze očekávat, že poznatky o účincích léčby inhibitory SGLT2 u pacientů s velmi nízkou eGFR v budoucnu prohloubí nově koncipovaná studie RENAL LIFECYCLE, zaměřená na porovnání účinku léčby dapagliflozinem vs. placebem v souboru 1 500 pacientů s eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>6</sup>

Další početně relativně nejméně zastoupenou podskupinou pacientů, která byla do metaanalýzy zahrnuta, byla podskupina pacientů s velmi nízkou či normální UACR bez přítomnosti DM (UACR  $< 30$  mg/g). Lze předpokládat, že většina těchto pacientů se rekrutovala z některé ze tří primárně renálních studií zařazených do metaanalýzy (tzn. studií CREDENCE,

DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY) a tvořila ji patrně poněkud nehomogenní skupina pacientů s různorodou základní diagnózou onemocnění ledvin.<sup>7–9</sup> Statistické hodnocení účinku inhibitorů SGLT2 u této podskupiny je proto problematické a lze jen obtížně na jejich podkladě vyvozovat závěry pro klinická doporučení.

Výsledky metaanalýzy nepochybně ovlivní nejen tvorbu nových doporučení týkajících se léčby inhibitory SGLT2 (a rozšíření indikací léčby na podskupiny s velmi nízkou eGFR a nižší albuminurií), ale také skutečnou implementaci doporučených postupů do klinické praxe. Pokud se jedná o využití potenciálu inhibitorů SGLT2 v nefroprotektci, lze je stále ještě považovat za nedostatečné. Údaje ze Spojených států amerických např. ukazují, že necelých 12 % pacientů s DM, kteří splňují současná kritéria pro léčbu inhibitory SGLT2 (přítomnost CKD či srdečního selhání), tuto léčbu skutečně obdrží.<sup>10</sup> Příčin tohoto suboptimálního využití potenciálu inhibitorů SGLT2 je v současnosti větší množství – terapeutická setrvačnost/netečnost, obava z nežádoucích účinků, jako jsou diabetická ketoacidóza, močové infekce, akutní selhání ledvin, vedou k tomu, že léčba inhibitory SGLT2 není u řady pacientů zahájena vůbec či je předčasně přerušena či ukončena. Údaje z této i další recentní metaanalýzy<sup>11</sup> ukazují, že výskyt nežádoucích účinků vázaných na léčbu inhibitory SGLT2 je relativně nízký a že léčebné přímé účinky na onemocnění ledvin i pozitivní účinky nepřímé, resp. účinky na jiné než ledvinné parametry (hospitalizace, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, úmrtí ze všech příčin) zřetelně převažují. Je velmi pravděpodobné, že řada poznatků získaných v rámci komentované analýzy je relevantních i pro současnou situaci v léčbě inhibitory SGLT2 v České republice, a vytvoří tak racionální podklad pro další uplatnění potenciálu inhibitorů SGLT2 v léčbě pacientů s CKD.

## LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and

management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117–S314.

2. Lamprea-Montealegre JA, Madden E, Tummalapalli SL, et al. Prescription patterns of cardiovascular- and kidney-protective therapies among patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2022;45:2900–2906.
3. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752–772.
4. Gregg LP, Bozkurt B, Navaneethan SD. Time to Broader Adoption of SGLT2 inhibitors in Clinical Practice? *JAMA* 2025 Nov 7. doi: 10.1001/jama.2025.21336. Online ahead of print.
5. Yen FS, Hwu CM, Liu JS, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for dialysis and cardiovascular disease in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2024;177:693–700.
6. Bakker WM, Heerspink HJL, Berger SP, et al.; Renal Lifecycle Trial Investigators. Rationale and design of the Renal Lifecycle Trial assessing the effect of dapagliflozin on cardiorenal outcomes in severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40:1746–1755.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
9. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
10. Shin JI, Xu Y, Chang AR, et al. Prescription patterns for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in US health systems. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:683–693.
11. Staplin N, Roddick AJ, Neuen BL, et al.; SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (SMART-C). Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors by diabetes status and level of albuminuria: a meta-analysis. *JAMA* 2025 Nov 7:e2520835. doi: 10.1001/jama.2025.20835. Online ahead of print.