

Jsou inhibitory SGLT2 lepší ve snížení rizika progresu CKD než GLP-1 RA?

Jensen SK, Heide-Jørgensen U, Andersen IT, et al. SGLT2 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists for kidney outcomes in individuals with type 2 diabetes.

JAMA Intern Med 2026 Jan 20:e257409. Doi: 10.1001/jamainternmed.2025.7409. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: inhibitory SGLT2 - GLP-1 RA - albuminurie - akutní poškození ledvin

Řada studií v poslední době ukazuje, že jak inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), tak agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 RA) mají nefroprotektivní účinek. Jak pokles albuminurie (měřený poměrem albumin/kreatinin [ACR]), tak zpomalení poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) jsou v řadě studií obdobné a dosahují kolem 30–40 %. Zdá se, že i kombinace obou těchto lékových skupin je velmi výhodná a při zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) působí současná léčba aditivně. Nepřímá srovnání těchto lékových skupin prováděná extrapolací dat z řady studií naznačují, že SGLT2i by mohly být účinnější v dosažení lepší nefroprotektce než GLP-1 RA.^{1,2} Tato srovnání však mohou být zatížena určitou chybou, protože studie často nemají shodné uspořádání ani definici sledovaných výsledných ukazatelů, v některých chybějí údaje o albuminurii a často jsou jen krátkodobé. Podle některých sledování se nicméně zdá, že GLP-1 RA mohou primárně bránit zejména rozvoji albuminurie, zatímco SGLT2i hlavně zpomalují pokles eGFR.^{3,4} Zatím ale nebylo provedeno přímé srovnání obou těchto lékových skupin ve zpomalení progresu CKD.

Komentovaná dánská studie si dala za cíl zmapovat, která z těchto skupin léků je účinnější z hlediska ovlivnění sledovaných renálních cílových ukazatelů u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (T2D), kteří byli léčeni metforminem a případně další terapií (inzulinem, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 či deriváty sulfonylurey), u nichž byla v letech 2014–2020 zahájena léčba SGLT2i nebo GLP-1 RA a kteří byli následně sledováni až do října 2024. Jednalo se o retrospektivní komparativní studii využívající data z centrálního dánského zdravotnického registru, kde bylo možné údaje jednotlivých nemocných spárovat s daty o předepsané medikaci a následně s jejich laboratorními výsledky.

Primární cílové ukazatele studie byly dva. Prvním byl rozvoj CKD definovaný jako setrvalý pokles eGFR

o 40 % (minimálně dvě měření eGFR musela splňovat toto kritérium během posledních 365 dní) nebo těžká albuminurie definovaná poměrem albumin/kreatinin (ACR) > 300 mg/g, tj. > 30 mg/mmol, ve dvou měřeních s odstupem alespoň 90 dní, anebo renální selhání (trvalý pokles eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo potřeba chronické dialýzy či transplantace ledviny). Druhým primárním cílovým ukazatelem byl rozvoj akutního poškození ledvin (AKI) definovaný jako absolutní vzestup sérové koncentrace kreatininu o $\geq 0,3$ mg/dl (tj. 26,5 μ mol/l) nebo vzestup o > 1,5násobek oproti nejnižší sérové hodnotě kreatininu během posledních sedmi dní před rozvojem AKI, případně jeho setrvalé zvýšení o $\geq 1,5$ násobek oproti průměrné hodnotě v posledním roce.

Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly jednotlivé komponenty CKD u pacientů, vznik nové nebo zhoršení mírné albuminurie a úmrtí z jakékoli příčiny.

Analýza podle principu intention-to-treat (ITT) byla provedena pomocí metody inverzní pravděpodobnosti vážení léčby, přičemž riziko CKD bylo hodnoceno pomocí Aalenova–Johansenova odhadu a zátěž AKI byla vyjádřena průměrnými kumulativními počty událostí (MCC; jako průměrný počet událostí na jednotlivce, protože bylo možné pozorovat více epizod AKI). Analýzy podskupin zahrnovaly stratifikaci podle přítomnosti kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění.

Do studie byli zařazeni nemocní starší 18 let s T2D léčení metforminem (případně další antidiabetickou terapií). Nemocní s diabetes mellitus 1. typu byli vyloučeni, stejně jako pacienti s pokročilým CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², léčba dialýzou nebo stav po transplantaci ledviny) a jedinci s ACR > 300 mg/g.

Do studie bylo zahrnuto celkem 36 279 jedinců, u nichž byla jako první přidána léčba SGLT2i, a 18 782 pacientů, kteří obdrželi GLP-1 RA. Medián (IQR) věku byl 63 (55–71)

let vs. 61 (52–70) let se srovnatelnou délkou trvání diabetu, hodnotami eGFR i ACR. Medián doby sledování byl přibližně pět let.

Ve skupině léčených SGLT2i byl empagliflozin podáván 65 % a dapagliflozin 35 % jedinců. Z GLP-1 RA byl nejčastěji používán liraglutid (48 %) a semaglutid (48 %). Zastoupení jednotlivých skupin antihypertenziv bylo mezi skupinami srovnatelné, ačkoli je překvapivé, že léčba inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) či sartany byla podávána pouze asi u 55 % nemocných v obou skupinách. Pětileté vážené riziko rozvoje CKD bylo 6,7 % ve skupině zahajující léčbu SGLT2i (95% interval spolehlivosti [CI] 6,4–7,0 %) a 8,2 % (95% CI 7,8–8,6 %) ve skupině zahajující léčbu GLP-1 RA (relativní riziko [RR] 0,81 [95% CI 0,76–0,87]; rozdíl rizik –1,5 % [95% CI –2,0 % až –1,0 %]). Pětileté vážené riziko podle MCC pro rozvoj AKI bylo 25,2/100 jedinců (95% CI 24,4–26,1) pro SGLT2i a 28,7/100 jedinců (95% CI 27,4–30,0) pro pacienty zahajující léčbu GLP-1 RA (RR 0,88 [95% CI 0,83–0,93]; rozdíl MCC –3,5 [95% CI –5,0 až –2,0]).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato komparativní účinnostní studie se pokusila srovnat efekt iniciálního přidání SGLT2i oproti GLP-1 RA u nemocných s T2D na rozvoj sledovaných renálních cílových ukazatelů. Pozorované větší snížení rizika rozvoje CKD a AKI ve skupině léčené SGLT2i bylo dáno především menším poklesem eGFR a nižším počtem nemocných, kteří dospěli do renálního selhání, zatímco přítomnost vyšší albuminurie představovala v obou skupinách srovnatelnou míru rizika.

Různé studie naopak ukazují, že nefroprotektivní účinek GLP-1 RA je zprostředkován zejména poklesem albuminurie nebo zabráněním jejímu rozvoji.^{4,5} Ukazuje se totiž, že pokud je albuminurie (zejména významná v kategorii A3) vynechána ze sledovaných výsledných ukazatelů studií, celkový pozitivní účinek této lékové skupiny se snižuje. Toto pozorování potvrzuje nejen komentovaná studie, ale i studie se semaglutidem primárně zaměřená na kardiovaskulární (SUSTAIN-6) a renální výsledné ukazatele (FLOW). Nefroprotektivní účinky této lékové skupiny jsou pravděpodobně komplexnější a nezávisí pouze na kontrole glykemie, redukcii hmotnosti a poklesu albuminurie; zmiňuje se zejména pozitivní efekt na snížení oxidačního stresu, snížení exprese receptoru pro produkty pokročilé glykace, snížení koncentrace angiotenzinu II a natriuretický účinek. Tyto mechanismy mohou vést ke snížení intraglomerulárního tlaku a hypertrofie glomerulů.⁶

Pokud jde o extrarenální projevy, zdá se, že GLP-1 RA jsou účinnější v prevenci cévní mozkové příhody a výskytu periferního arteriálního onemocnění, zatímco SGLT2i snižují zejména riziko rozvoje srdečního selhání. Nižší mortalita při léčbě GLP-1 RA byla zaznamenána i v komentované studii, což koresponduje s metaanalýzou publikovanou Wangem a spol. a také s observační studií Edmonstona a spol., kde poměr ri-

Počáteční léčba SGLT2i byla ve srovnání s léčbou GLP-1 RA spojena také s nižším výskytem setrvalého poklesu eGFR (RR 0,75) a renálního selhání (RR 0,75). Riziko rozvoje významné albuminurie bylo v obou skupinách srovnatelné.

Lepších výsledků v sekundárních cílových ukazatelích bylo naopak dosaženo ve skupině jedinců iniciálně léčených GLP-1 RA, a to pro rozvoj či zhoršení albuminurie a úmrtí z jakékoli příčiny.

Výsledky byly konzistentní napříč různými podskupinami pacientů; nejvýraznější účinek iniciální léčby SGLT2i na snížení rizika CKD a AKI byl pozorován u nemocných bez preexistujícího onemocnění ledvin, s nízkou albuminurií (< 30 mg/g, tj. < 3 mg/mmol) a s eGFR > 60 ml/min/1,73 m².

Autoři studie proto uzavírají, že při rozhodování o další léčbě u nemocných s T2D léčených metforminem by měla být preferována léčba SGLT2i, protože může ve větší míře zabránit rozvoji CKD a AKI ve srovnání s dalšími lékovými skupinami, včetně GLP-1 RA.

zík (HR) pro pokles eGFR o 40 % a více činil pro SGLT2i ve srovnání s GLP-1 RA 0,77, zatímco HR pro úmrtí byl 1,08.^{2,7}

Komentovaná studie má i některé nedostatky. Především je to skutečnost, že volba léčby nebyla randomizovaná, ale byla určena ošetřujícími lékaři podle jejich zvyklostí a dalších charakteristik pacientů. Chybějí údaje o indexu tělesné hmotnosti (BMI), který mohl ovlivnit rozhodování o volbě terapie i výslednou renální funkci. Ačkoli byly vstupní charakteristiky obou skupin deklarovány jako srovnatelné, lze nalézt rozdíly, které mohly přispět k horším renálním výsledkům ve skupině s GLP-1 RA. Ve skupině nemocných iniciálně indikovaných k léčbě GLP-1 RA bylo více jedinců léčených inzulinem (22 % vs. 9 % ve skupině SGLT2i) a více pacientů s nižší vstupní hodnotou eGFR (ve skupině eGFR 60–89 ml/min/1,73 m² to bylo 34 % vs. 41 %, ve skupině 45–59 ml/min/1,73 m² 9 % vs. 6 % a ve skupině < 45 ml/min 5 % vs. 1 %; u všech parametrů šlo o statisticky významný rozdíl). V této skupině bylo rovněž více jedinců s obezitou (23 % vs. 13 % u SGLT2i). Tyto nálezy mohou ukazovat na vyšší rizikovost pacientů z hlediska progresu CKD. Naopak nemocní léčení SGLT2i byli v průměru o dva roky starší. Velkým přínosem studie je zejména vysoký počet zařazených pacientů a relativně dlouhá doba sledování.

Navzdory uvedeným limitacím studie potvrzuje některé již známé skutečnosti: SGLT2i ovlivňují CKD především prostřednictvím vlivu na eGFR a snížením rizika AKI, zatímco nefroprotektivní účinek GLP-1 RA je zprostředkován zejména vlivem na albuminurii a dalšími nehemodynamickými mechanismy. Pozitivní vliv SGLT2i na snížení rizika AKI potvrzuje také recentní přehled publikovaný v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation*, který diskutuje možné patofyziologické mechanismy tohoto účinku.⁸

LITERATURA

1. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
2. Wang Y, Xia C, Li M, Xu G. Comparison of the effects of SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes based on baseline renal function. *Diabetes* 2025;74:672–681.
3. Lin DS, Lee JK, Hung CS, Chen WJ. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021;64:2676–2686.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031.
5. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173:278–286.
6. Kotwal SS, Percovic V. Effects of semaglutide on CKD in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int Rep* 2025;10:287–290.
7. Edmonston D, Mulder H, Lydon E, et al. Kidney and cardiovascular effectiveness of SGLT2 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:696–708.
8. Nakao Y, Mori M, Mori Y, Bonventre JV. SGLT2 inhibitors and acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2026;41:243–254.