

# Účinek dapagliflozinu na kostní metabolismus u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin

Elshayeb M, Abdulgalil A, El-Husseini A, et al. Impact of dapagliflozin on bone mineral metabolism in non-diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Kidney J* 2025;19:sfaf384.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** SGLT2i - dapagliflozin - chronické onemocnění ledvin - kostní metabolismus - markery kostního obratu - objemová hustota kostního minerálu - kvantitativní výpočetní tomografie - chronické onemocnění ledvin bez diabetu

V rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studiích byla prokázána účinnost inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) při zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) u diabetických a nediabetických pacientů.<sup>1,2</sup> Jejich účinek nezávisí pouze na kontrole glykemie, ale také na řadě pleiotropních účinků, včetně snížení intraglomerulárního tlaku prostřednictvím posílení mechanismu tubuloglomerulární zpětné vazby, sníženého transportu sodíku a glukózy přes proximální tubulární buňky, zvýšení natriurézy a snížení hodnoty systémového krevního tlaku.<sup>3</sup>

V dosud publikovaných pracích je účinek SGLT2i na kostní metabolismus značně kontroverzní. Zatímco některé studie prokázaly, že SGLT2i mohou mít negativní vliv na kostní metabolismus,<sup>4</sup> jiné práce tento účinek nepotvrzují.<sup>5,6</sup> Potenciální negativní vliv SGLT2i na skelet není navíc zcela objasněn. Inhibitory SGLT2 způsobují mírné zvýšení vylučování vápníku močí sekundárně k osmotické diuréze, což zvyšuje tubulární průtok krve a snižuje resorpci vápníku v proximálních tubulech.<sup>7</sup> Zvýšené vylučování vápníku močí spouští zpětnovazebné zvýšení sekrece parathormonu (PTH), který následně obnovuje rovnováhu vápníku v séru podporou resorpce kostí.<sup>8</sup> Navíc kotransportéry sodíku a fosfátu typu II v proximálním renálním tubulu zvyšují reabsorpci fosfátů, což způsobuje uvolňování fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23), který potlačuje syntézu 1,25-dihydroxyvitaminu D, což snižuje absorpci vápníku ve střevě a následně zvyšuje uvolňování PTH.<sup>9</sup>

Je překvapivé, že zatímco některé studie prokázaly, že SGLT2i mohou ovlivňovat markery kostního obratu se

zvýšenými koncentracemi karboxyterminálního telopeptidu kolagenu typu 1 (CTX-1) a tartrát-rezistentní kyselá fosfatázy 5b (TRAP-5b), což naznačuje zvýšenou resorpci kostí,<sup>10,11</sup> jiné studie neprokázaly žádný vliv na markery kostního obratu (BTM).<sup>12</sup> Sporný je i vliv SGLT2i na hustotu kostních minerálů (BMD). Zatímco užívání kanagliflozinu bylo spojeno se snížením BMD, zejména v proximálním femuru a v bederním obratli, jiné studie neprokázaly škodlivý účinek SGLT2i na BMD.<sup>6,10</sup>

Tato prospektivní randomizovaná dvojité zaslepená placebo kontrolovaná studie byla navržena s cílem prozkoumat potenciální účinky dapagliflozinu na BTM a objemovou hustotu kostního minerálu (vBMD) u pacientů s CKD bez diabetu. Do studie bylo zařazeno 100 dospělých pacientů bez diabetu s CKD a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Studie byla realizována v urologickém a nefrologickém centru v Mansoura City v Egyptě v období od září 2022 do listopadu 2023.

Účastníci byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání 10 mg dapagliflozinu nebo placebo denně po dobu 12 měsíců a byli vstupně stratifikováni pomocí počítačově generovaného schématu podle věku a eGFR. Průměrný věk účastníků byl 53,5 ± 11,1 roku, bez významného rozdílu mezi skupinami s dapagliflozinem (53,1 ± 10,8 roku) a placebem (54,1 ± 11,6 roku) ( $p = 0,66$ ). Rozložení pohlaví bylo téměř identické, s 29 % účastnic v obou skupinách ( $p = 0,97$ ). Podobně nebyly mezi skupinami pozorovány žádné statisticky významné rozdíly, pokud jde o tělesnou hmotnost ( $p = 0,28$ ) nebo index tělesné hmotnosti (BMI) ( $p = 0,46$ ), což naznačuje srovnatelná antropometrická měření.

Na začátku studie, jeden měsíc po randomizaci a poté každé tři měsíce byly měřeny sérové koncentrace kreatininu, eGFR, poměr protein/kreatinin, vápník/kreatinin a fosfor/kreatinin v moči. Kostní metabolismus byl hodnocen ve stejných časových intervalech pomocí markerů tvorby kostí, kostně-specifické alkalické fosfatázy (BASP), celkového N-terminálního propeptidu prokollagenu typu I (P1NP) a markerů resorpce kostí – CTX-1 a TRAP-5b.

Markery kostního obratu byly stanoveny pomocí komerční soupravy pro enzymově vázanou imunosorbentní analýzu (ELISA).

K posouzení vBMD byla použita kvantitativní výpočetní tomografie (QCT), prováděná na začátku studie a po jednom roce, přičemž T-skóre bylo použito ke kategorizaci zdravých kostí. Skeny bederní páteře (L1–L5) byly pořízeny pomocí tomografu kalibrovaného s fantomy z pevného hydroxyapatitu vápenatého pro zajištění přesného měření BMD.

Analýza QCT poskytla měření vBMD trabekulární kosti na každé úrovni obratle, což odráží metabolicky aktivní kost, která je vysoce citlivá na hormonální a metabolické poruchy. Vzhledem k tomu, že trabekulární kost je přednostně a dříve postižena, poskytuje QCT bederní páteře citlivý prostředek k detekci časných kostních změn. Byla také vypočítána T-skóre, která představují počet směrodatných odchylek od průměrné BMD mladých zdravých dospělých. Z randomizace byli vyloučeni pacienti s chronickým aktivním onemocněním jater, dýchacích cest, infekcemi (virus lidské imunodeficiencie, virus hepatitidy B, virus hepatitidy C, tuberkulóza), pacienti užívající SGLT2i nebo léky ovlivňující kostní metabolismus (včetně imunosupresivní terapie) po dobu delší než tři měsíce před studií a těhotné nebo kojící ženy. Dále byli vyloučeni pacienti s anamnézou recidivujících infekcí močových cest, aktivní malignity nebo transplantace orgánů. Velikost studijní skupiny byla vypočítána tak, aby se zjistil klinicky významný rozdíl v BTM mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem.

V době návrhu studie nebyly k dispozici žádné publikované údaje o velikosti účinku dapagliflozinu na kostní metabolismus u pacientů s CKD. V té době byly dostupné pouze důkazy s kanagliflozinem týkající se změn BTM. Tímto markerem byl  $\beta$ -C-telopeptid ( $\beta$ -CTX), u kterého byla prokázána měřitelná reakce na SGLT2i. Proto byla pro určení očekávané velikosti účinku a variability použita data z randomizované studie Bilezikiana a spol.<sup>10</sup> Tato studie zaznamenala 10–22% zvýšení koncentrace  $\beta$ -CTX po 52 týdnech užívání kanagliflozinu ve srovnání s placebem. Studie týkající se dapagliflozinu, jako například práce Ljunggren a spol.<sup>16</sup>, uváděly menší a nevýznamné změny hodnot  $\beta$ -CTX při podávání dapagliflozinu, což podporovalo původní optimistický předpoklad.

Ve skupině s dapagliflozinem byl ve srovnání se skupinou s placebem pozorován statisticky významný pokles tělesné hmotnosti i BMI. Pokud jde o funkci ledvin, nebyly mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem pozorovány žádné významné rozdíly, pokud jde o sérovou koncentraci kreatininu nebo eGFR. Ve skupině s dapagliflozinem byl však ve srovnání se skupinou užívající placebo doložen statisticky významný pokles poměru protein/kreatinin v moči ( $p = 0,04$ ). Mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem nebyly po 12 měsících zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v sérových koncentracích vápníku, fosforu, hořčíku, PTH ani v poměrech vápník/kreatinin, ani v poměru fosfor/kreatinin v moči.

V obou skupinách došlo po 12 měsících k významnému poklesu hodnot BASP a TRAP-5b. Naproti tomu skupina s placebem vykázala po jednom roce statisticky významný nárůst CTX-1. Po 12 měsících léčby neodhalilo hodnocení BTM žádné významné rozdíly mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem. Na začátku léčby a po jednom roce léčby bylo T-skóre na více úrovních obratlů (L1–L5) a celkové T-skóre srovnatelné mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem. Měření objemu bederních obratlů pomocí QCT na začátku léčby a po 12 měsících léčby byla srovnatelná mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem na různých úrovních a v celkovém skóre.

## KOMENTÁŘ

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

*V této roční explorativní, randomizované, prospektivní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii nebyly shledány žádné významné rozdíly v hodnotách BTM nebo vBMD mezi dapagliflozinem a placebem u nediabetických pacientů s CKD. Tato zjištění poskytují předběžné důkazy o možné bezpečnosti účinku inhibitorů SGLT2 na kostní tkáň v této dosud nedostatečně studované populaci.*

*Skupina s dapagliflozinem i placebem prokázala významný pokles aktivity kostně specifické alkalické fosfatázy (BASP) během jednoletého sledovaného období ( $p < 0,001$ ). Tento pokles se však mezi skupinami významně nelišil, což naznačuje, že jej*

*nelze připsat léčbě dapagliflozinem. Tento výsledek je v souladu s předchozím výzkumem Masajtis-Zagajewské a spol.,<sup>12</sup> kteří neprokázali žádný vliv užívání empagliflozinu na změny BSAP u diabetických i nediabetických pacientů s CKD.*

*Podobně jako pokles aktivity BSAP vykazovaly obě skupiny pokles aktivity TRAP-5b, bez statisticky významných rozdílů mezi skupinami. Toto spojené snížení markerů tvorby kostí (BASP) a resorpce (TRAP-5b) koresponduje s celkovým trendem směrem ke sníženému kostnímu obratu. El-Husseini a spol. uvedli,<sup>13</sup> že nízký kostní obrat je u pacientů s mírným až středně těžkým CKD velmi častý (84 %).*

Analýza podskupin randomizované kontrolované studie se 103 japonskými pacienty s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) zjistila, že užívání ipragliflozinu bylo spojeno se zvýšenou aktivitou TRAP-5b po 12 a 24 týdnech. Tento rozdíl ve výsledcích by mohl být vysvětlen rozdíly ve studovaných populacích a dobou sledování. Na druhou stranu stejná studie ukázala, že hodnoty BSAP nevykazovaly při užívání ipragliflozinu významné změny, což je v souladu s nálezy v komentované studii.<sup>11</sup>

Kromě BSAP a TRAP-5b byly hodnoceny další klíčové parametry kostního obratu. Marker tvorby kostí N-terminální propeptid prokolagenu typu 1 (P1NP) po jednom roce nevykazoval mezi skupinami žádný významný rozdíl. Tyto výsledky byly v souladu se zjištěními Bolindera a spol.,<sup>14</sup> kteří u evropských pacientů s T2DM nezaznamenali žádné významné změny v P1NP po léčbě dapagliflozinem po dobu 102 týdnů.

Kromě TRAP-5b nevykazoval další marker kostní resorpce CTX-1 žádné významné meziskupinové rozdíly po jednom roce. Toto zjištění je v rozporu se studií Bilezikiana a spol.,<sup>10</sup> kteří uvádějí zvýšené koncentrace CTX-1 při léčbě kanagliflozinem. Tuto nesrovnalost ve výsledcích lze připsat rozdílu ve sledované populaci a rozdílné velikosti vzorku. Zatímco komentovaná studie byla provedena v jednom centru u pacientů s CKD bez diabetu, tato studie zahrnovala pacienty s T2DM ze 17 různých zemí. Analogicky s komentovanou studií Bolinder a spol. zjistili,<sup>14</sup> že dapagliflozin neovlivnil koncentraci CTX-1 po 102 týdnech léčby.

Nálezy kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) (T-skóre) u pacientů ve skupině s dapagliflozinem a placebem neprokázaly žádné statisticky významné rozdíly mezi těmito dvěma skupinami. Při srovnání dapagliflozinu s placebem po jednom roce byly upravené mediány T-skóre obecně srovnatelné napříč úrovněmi bederní páteře. Na druhou stranu byl upravený medián vBMD mezi oběma skupinami srovnatelný.

Zatímco komentovaná studie prokázala stabilitu parametrů BMD po dobu jednoho roku, jiná randomizovaná kontrolovaná studie zahrnující pacienty s T2DM prokázala mírný, ale statisticky významný pokles BMD v celé oblasti kyčle během 104týdenního období sledování ve skupině s kanagliflozinem.<sup>10</sup> Rozdíly ve výsledcích mohou souviset s dobou sledování i se studovanou populací. Naopak jiná randomizovaná kontrolovaná studie neprokázala žádné významné rozdíly v BMD mezi dapagliflozinem a placebem, zjištěné měřením upravené průměrné procentuální změny od výchozího stavu ve 102. týdnu v oblasti bederní páteře, krčku stehenní kosti a celé kyčle.<sup>14</sup>

Toto zjištění bylo podpořeno metaanalýzou 20 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 12 764 pacientů, která dospěla k závěru, že SGLT2i nemají významný vliv na BMD bederní páteře u pacientů s T2DM.<sup>15</sup>

Podávání dapagliflozinu vedlo během jednoletého sledování ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti i BMI. Účastníci ve skupině s dapagliflozinem zaznamenali průměrný úbytek hmotnosti o 2,5 kg ( $p < 0,05$ ). Tato analýza je v souladu s metaanalýzou 116 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 98 467 pacientů, která prokázala průměrný úbytek hmotnosti o 1,79 kg ( $p < 0,001$ ) při užívání SGLT2i ve srovnání s placebem.<sup>17</sup> Rychlý nebo významný úbytek hmotnosti, zejména u jedinců s normálním nebo nízkým BMI, je spojen se sníženou BMD a zvýšeným rizikem zlomenin, což se často připisuje současnému snížení libové tělesné hmoty, která je klíčovým determinantem pevnosti kosti. Na druhou stranu několik studií naznačilo, že pokud je úbytek hmotnosti tvořen primárně úbytkem tukové hmoty, je pravděpodobné, že dojde ke zlepšení BMD v poměru k tělesné hmotnosti.<sup>18</sup>

Důležité je, že úbytek hmotnosti pozorovaný v této studii s dapagliflozinem byl relativně mírný a probíhal postupně v průběhu jednoho roku. Navíc absence významných změn parametrů BMD hodnocených pomocí QCT naznačuje, že tento stupeň úbytku hmotnosti neměl ve studované populaci nepříznivý vliv na zdraví kostí.

Komentovaná studie hodnotila účinky dapagliflozinu na zdraví kostí u nediabetických pacientů s CKD po dobu 12 měsíců. Integrací BTM a vBMD měřených pomocí QCT poskytuje tato studie komplexní posouzení potenciálních účinků dapagliflozinu na skelet v populaci s omezeným množstvím existujících důkazů.

I když práce neprokázala žádné významné změny BTM ani vBMD, musíme si být vědomi celé řady limitujících faktorů studie. Zprv, velikost souboru byla velmi skromná a založená na odhadech velikosti účinku odvozených ze studií s kanagliflozinem, protože v době návrhu studie nebyly k dispozici žádné specifické údaje o dapagliflozinu. Jiný výzkum naznačuje, že dapagliflozin může mít menší nebo zanedbatelné účinky na BTM.

Zadruhé, ačkoli koncentrace  $\beta$ -CTX mohou být ovlivněny funkcí ledvin, tento účinek se stává klinicky relevantním především u pokročilého CKD, zejména pokud eGFR klesne pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V této studované kohortě měl pouze malý počet účastníků eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, což činí podstatnou variabilitu související s eGFR nepravděpodobnou.

A konečně, 12měsíční období sledování nemuselo být dostatečné k detekci dlouhodobých nebo mikroarchitektonických skeletálních účinků, které by mohly být v budoucích studiích lépe posouzeny pomocí QCT s vysokým rozlišením nebo pomocí kostní biopsie. K definitivnímu stanovení dlouhodobé bezpečnosti dapagliflozinu pro skelet u pacientů s CKD bez diabetu jsou zapotřebí rozsáhlejší studie.

#### LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
2. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127.
3. Takata T, Isomoto H. Pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: renoprotective mechanisms beyond glycemic control. *Int J Mol Sci* 2021;22:4374.
4. Cianciolo G, De Pascalis A, Capelli I, et al. Mineral and electrolyte disorders with SGLT2i therapy. *JBM Plus* 2019;3:e10242.

5. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, et al. Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study). *J Diabetes Investig* 2021;12:200–206.
6. Shigeno R, Horie I, Haraguchi A, et al. A randomized controlled trial on the effect of luseogliflozin on bone microarchitecture evaluated using HR-pQCT in elderly type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2024;15:2233–2248.
7. Edwards A, Bonny O. A model of calcium transport and regulation in the proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315:F942–F953.
8. Alexander RT, Dimke H. Effects of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312:F998–F1015.
9. Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight* 2018;3:e99123.
10. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:44–51.
11. Rosenstock J, Frias J, Páll D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:520–529.
12. Masajtis-Zagajewska A, Holub T, Pęczek K, et al. Different effects of empagliflozin on markers of mineral-bone metabolism in diabetic and non-diabetic patients with stage 3 chronic kidney disease. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:1352.
13. El-Husseini A, Abdalbary M, Lima F, et al. Low turnover renal osteodystrophy with abnormal bone quality and vascular calcification in patients with mild-to-moderate CKD. *Kidney Int Rep* 2022;7:1016–1026.
14. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson I, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159–169.
15. Wang X, Zhang F, Zhang Y, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on fractures, bone mineral density, and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2023;34:2013–2025.
16. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson I, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:990–999.
17. Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, et al. SGLT2 inhibitors on weight and body mass: a meta-analysis of 116 randomized controlled trials. *Obesity (Silver Spring)* 2022;30:117–128.
18. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1640–1646.