

Empagliflozin zpomaluje progresi onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.

Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323–334.

Studie EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015) byla již podrobně prezentována v Postgraduální nefrologii 4/2015, kde byly komentovány její kardiiovaskulární výsledky. Recentně byly publikovány její renální výsledky, které určitě stojí za samostatný komentář. Ohledně detailního popisu studie odkazují na Postgraduální nefrologii 4/2015.

Pro připomenutí, studie EMPA-REG OUTCOME randomizovala 4 124 pacientů s diabetem 2. typu a s odhadovanou glomerulární filtrací alespoň 30 ml/min/1,73 m² buď k empagliflozinu (v dávce 10 nebo 25 mg), nebo k placebo podávaným jednou denně. Předem specifikovanými renálními cílovými ukazateli byly nová nebo horšící se nefropatie (progrese do makroalbuminurie, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, zahájení náhrady funkce ledvin nebo úmrtí způsobené onemocněním ledvin) a nová (incidentní) albuminurie.

Nová nebo horšící se nefropatie se v průběhu studie vyvinula u 12,7 % pacientů léčených empagliflozinem a u 18,8 % pacientů užívajících placebo. Empagliflozin tedy snížil riziko rozvoje nové nebo horšící se nefropatie o 39 % ($p < 0,001$). K zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u 1,5 % pacientů léčených empagliflozinem a u 2,6 % pacientů užívajících placebo (snížení relativního rizika o 44 %, $p < 0,001$). Náhradu funkce ledvin bylo nutno zahájit u 0,3 % pacientů léčených empagliflozinem a u 0,6 % pacientů užívajících placebo (snížení relativního rizika o 55 %, $p = 0,04$). Nebyl rozdíl v riziku nově vzniklé albuminurie.

Empagliflozin tedy ve studii EMPA-REG OUTCOME statisticky významně snížil riziko progrese diabetického onemocnění ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Diabetické onemocnění ledvin je dnes nejčastějším chronickým onemocněním ledvin a ve vyspělých zemích je mezi pacienty léčenými náhradou funkce ledvin 30–40 % diabetiků.

Renální riziko (riziko rozvoje chronického selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací) výrazně stoupá s albuminurií a s poklesem glomerulární filtrace, je ale u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin srovnatelné jako u jiných pacientů s proteinurií. Pacienti s diabetickou nefropatií mají ale ve srovnání s jinými nefropatiemi výrazně vyšší kardiiovaskulární riziko (Haynes et al., 2014). Velká část diabetiků s chronickým onemocněním ledvin se tedy selhání ledvin nedožije, protože dříve umírá zejména na kardiiovaskulární komplikace. Ideální lék by tedy u pacientů s diabetickou nefropatií měl současně snižovat renální i kardiiovaskulární riziko.

V roce 2001 byly publikovány výsledky studií RENAAL (Brenner et al., 2001) a IDNT (Lewis et al., 2001), které ukázaly, že blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II (losartan,

resp. irbesartan) snižují ve srovnání s placebem (standardní antihypertenzní léčbou) u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin o cca 30 % riziko progrese renální insuficience. Další velké randomizované studie fáze III u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin ale skončily zklamáním. Studie s inhibítorem reninu aliskirenem (ALTITUDE, Parving et al., 2011), s kombinací inhibitoru ACE lisinoprilu s blokátorem receptoru AT₁ pro angiotensin II losartanem (VA NEPHRON-D, Fried et al., 2013), antagonistou endotelinu avosentanem (ASCEND, Mann et al., 2011) a s bardoxolenem (BEACON, De Zeeuw et al., 2015) byly předčasně ukončeny pro nežádoucí účinky: vyšší výskyt hyperkalémie a vyšší riziko akutního zhoršení funkce ledvin (ALTITUDE, VA NEPHRO-D) nebo vyšší výskyt retence tekutin a srdečního selhání (ASCEND, BEACON).

Také léčba perorálními antidiabetiky je u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin obtížná. Metformin doporučený u diabetiků 2. typu jako lék první linie je spojen u pacientů

s akutním zhoršením funkce ledvin s výrazně zvýšeným rizikem laktátové acidózy (Kalantar-Zadeh, 2016), deriváty sulfonylurey zřejmě ve srovnání s metforminem zvyšují riziko progresu chronické renální insuficience (Hung et al., 2012). Zvýšené riziko retence tekutin a srdečního selhání vedlo také u slibného antidiabetika, agonisty PPAR γ rosiglitazonu, k jeho stažení z trhu (Komajda et al., 2010). Gliptiny mohou mít podle experimentálních a některých klinických studií renoprotektivní účinky (Cooper et al., 2015). Klinická data, která by tyto naděje potvrdila, zatím chybějí.

V tomto kontextu je třeba chápat výsledky studie EMPA-REG OUTCOME jako opravdu průlomové. Po 15 letech neúspěchů máme k dispozici lék, který je u pacientů s diabetickým onemocněním současně kardioprotektivní (Zinman et al., 2015) a renoprotektivní (Wanner et al., 2016).

Výsledky studie jsou stále intenzivně diskutovány (např. poradní výbor pro endokrinní a metabolická onemocnění Food and Drug Administration vydal 28. 6. 2016 celkově pozitivní hodnocení), je ale třeba vzít v úvahu určité rozdíly proti předchozím studiím u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin. Např. populace pacientů ve studii EMPA-REG OUTCOME se lišila od pacientů ve studiích primárně orientovaných na diabetickou nefropatii (např. jen 29 % pacientů mělo alespoň mikroalbuminurii, renální cílový ukazatel (nová nebo zhoršující se nefropatie) byl ve studii zastoupen hlavně přechodem z mikroalbuminurie do makroalbuminurie (který může být reverzibilní), v některých případech nebylo možno jasně rozhodnout, zda zhoršení renální funkce bylo akutní (potenciálně reverzibilní), nebo chronické, pacienti byli léčeni inhibitory systému renin-angiotensin, ale nebylo garantováno, že byli na maximální tolerované dávce těchto léků. Celkově jsou důkazy pro renoprotektivitu empagliflozinu velmi silné, i když jejich potvrzení dalšími probíhajícími studiemi bude pro širší použití gliflozinů v klinické praxi velmi důležité.

V současné době probíhají další randomizované kontrolované studie fáze III s glifloziny, např. studie CREDENCE s canagliflozinem a s primárně renálními výslednými ukazateli, které by měly kardiovaskulární i renální přínosy empagliflozinu potvrdit. Recentně publikovaná sekundární analýza studie CANTATA-SU (Heerspink et al., 2016) ukázala také možný antialbuminurický a renoprotektivní účinek canagliflozinu (De Boer, 2016).

Zajímavý je pravděpodobný renoprotektivní mechanismus účinku gliflozinů, tj. aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby (vyšší dodávka sodíku do distálního tubulu indukuje konstrikci aferentní arterioly glomerulu a snižuje glomerulární tlak), který je aditivní k účinku inhibitorů ACE či blokátorů receptoru AT $_1$ pro angiotensin II (snižují glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly) a potvrzuje opět po více než 30 letech teorii o glomerulární hypertenzi jako hlavním mechanismu progresu chronických nefropatií (Brenner et al., 1982).

V situaci, kdy máme po publikaci výsledků studie EMPA-REG OUTCOME k dispozici silná klinická data o kardiopro-

tektivním i nefroprotektivním účinku empagliflozinu, měl by být (podle mého názoru) pro pacienty s diabetem (a s časnou fází diabetického onemocnění ledvin) empagliflozin dostupný zatím alespoň jako lék druhé linie.

Otázkou do budoucna je, zda by glifloziny neměly být u diabetiků 2. typu léky první linie, do jak pokročilé renální insuficience jsou kardioprotektivní a renální účinky gliflozinů ještě významné a zda by nebylo možno využít renoprotektivní účinky gliflozinů i u nediabetiků. Budoucnost pacientů s diabetickým onemocněním ledvin je nyní v každém případě možno vidět mnohem pozitivněji, než tomu bylo ještě nedávno.

LITERATURA

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652–659.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
3. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2015;66:441–449.
4. De Boer IH, Kahn SE. SGLT2 inhibitors – sweet success for diabetic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2016;28: doi: 10.1681/ASN.2016060650.
5. De Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2492–2503.
6. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.
7. Haynes R, Staplin N, Emberson J, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis* 2014;64:40–48.
8. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2016; 28: doi: 10.1681/ASN.2016030278.
9. Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney Int* 2012;81:698–706.
10. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Should restrictions be relaxed for metformin use in chronic kidney disease? No, we should never again compromise safety! *Diabetes Care* 2016;39:1281–1286.
11. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;7:824–831.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
13. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.
14. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.
15. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.