

Jak antidiabetika mění léčbu onemocnění ledvin nejen u diabetiků: co již víme a co můžeme očekávat?

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

SOUHRN

Diabetické onemocnění ledvin představuje u pacientů s neuspokojivě kompenzovaným diabetem 1. i 2. typu častou komplikací, která může u řady nemocných vést až k terminálním stádiím renálního selhání. Přítomnost této komorbiditě zároveň významně zvyšuje riziko celkové i kardiovaskulární morbiditě a mortality a také riziko hypoglykemie. V tomto článku shrnujeme vliv různých typů antidiabetické léčby na vznik a progresi diabetického onemocnění ledvin a zaměřujeme se na perspektivy prevence této komplikace vhodnou volbou antidiabetické léčby. Specificky se věnujeme dvěma novějším skupinám antidiabetik – gliflozinům a agonistům receptoru pro GLP-1, jejichž podávání vede k významnému zpomalení progresi diabetického onemocnění ledvin a v případě některých gliflozinů i ke zpomalení chronického onemocnění ledvin u nediabetiků.

KLÍČOVÁ SLOVA: agonisté receptoru pro GLP-1 – diabetes mellitus – diabetické onemocnění ledvin – inhibitory SGLT2 – kardiovaskulární komplikace – nefroprotektivní účinky

Úvod

Diabetické onemocnění ledvin (diabetic kidney disease, DKD), které je častou komplikací u diabetiků 1. i 2. typu, má stále rostoucí prevalenci. Hlavní klinické projevy manifestního stadia diabetického onemocnění ledvin obvykle zahrnují proteinurii, přítomnost arteriální hypertenze a progredující poruchu renální funkce. Předpokládá se, že diabetické onemocnění ledvin je zodpovědné za 24 % případů všech chronických onemocnění ledvin, a přibližně dvě třetiny až jedna polovina pacientů s terminálním stádiem selhání ledvin léčeným hemodialýzou jsou diabetici a přítomnost diabetu se spolupodílí na vzniku renálního selhání. Celkově výskyt stoupá především z důvodu vyššího počtu starších diabetiků, kde riziko poklesu renální funkce výrazně vzrůstá.

Přítomnost diabetického onemocnění ledvin nejen zhoršuje celkovou a především kardiovaskulární prognózu diabetiků, ale zejména v pokročilých stádiích také velmi významně omezuje možnosti jejich léčby. Epidemiologická data ukazují, že u diabetiků s postižením ledvin je mortalita zvýšena z kardiovaskulárních příčin – v důsledku kumulace dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů i vyššího rizika hypoglykemie.

V tomto článku se podrobně věnujeme otázce, nakolik lze optimální kompenzací diabetu a/nebo vhodnou volbou antidiabetika dosáhnout snížení rizika vzniku a progresi diabetického onemocnění ledvin u diabetu 2. typu s hlavním zaměřením na dvě novější lékové skupiny s prokázanými nefroprotektivními efekty – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a agonisty receptoru pro GLP-1 (glucagon-like peptide 1 glukagonu podobný peptid 1).

Kompenzace diabetu a diabetické onemocnění ledvin: vliv „klasické“ antidiabetické léčby

Výskyt mikrovaskulárních komplikací – zejména diabetického onemocnění ledvin – jednoznačně klesá při dlouhodobém dosažení uspokojivé kompenzace diabetu. Prvním potvrzením tohoto faktu byla u diabetiků 1. typu studie DCCT, která prokázala snížení jak mikro-, tak i makrovaskulárních komplikací u diabetiků 1. typu pacientů léčených intenzifikovanou inzulinoterapií ve srovnání s konvenční léčbou (aplikace inzulinu 2× denně).¹ Ve studii UKPDS vedla intenzivnější léčba diabetu u nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu ke snížení výskytu kombinovaného mikrovaskulárního cílového ukazatele.² Rovněž ve studii ADVANCE a ACCORD – dvou velkých studiích

u dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem – došlo při těsnější kompenzaci diabetu k signifikantnímu snížení výskytu albuminurie. Naopak jiná studie s podobným uspořádáním – VADT – významný vliv těsnější kontroly glykemie na výskyt diabetického onemocnění ledvin neprokázala.³ I přes jasné údaje o protektivním vlivu těsné kompenzace diabetu na riziko diabetického onemocnění ledvin je poměrně obtížné nalézt přesnější údaje ke specifickému efektu jednotlivých antidiabetik. Obecně lze říci, že studie UKPDS i retrospektivní analýzy naznačují možnou nefroprotektivitu metforminu. Údaje z větších prospektivních studií ovšem chybí. Snížení mikroalbuminurie bylo popsáno i v některých studiích s podáváním agonisty PPAR γ pioglitazonu. U derivátů sulfonylurey nebyl jednoznačný nefroprotektivní vliv prokázán. Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) byla kombinovaná intenzivnější léčba krevního tlaku a glykemie s použitím gliklazidu (v kombinaci s dalšími antidiabetiky) spojena se snížením výskytu renálních příhod. Zde ovšem nelze jednoznačně říci, nakolik byl významný specifický efekt gliklazidu. Poměrně velké naděje byly vkládány do možné nefroprotektivity gliptinů (inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4) na základě pozitivních výsledků experimentálních studií. Velké kardiovaskulární studie neprokázaly klinicky významnější nefroprotektivitu saxagliptinu, alogliptinu, linagliptinu či sitagliptinu ani zásadnější vliv vildagliptinu, u něhož se vychází z dat kombinovaných analýz účinnostních studií.⁴ Pro léčbu inzulinem u diabetiků 2. typu nejsou k dispozici údaje svědčící o specifickém nefroprotektivním vlivu.

Použití gliptinů u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin je však smysluplné primárně z jiného důvodu. Jejich nepochybnou výhodou oproti derivátům sulfonylurey je bezpečnost – obecně nízký výskyt nežádoucích účinků a minimální riziko hypoglykemie a možnost bezpečného využití i u pacientů s pokročilými stadii renální insuficience.

Ovlivnění diabetického onemocnění ledvin podáváním agonistů receptoru pro GLP-1

Agonisté receptoru pro GLP-1 zlepšují kompenzaci diabetu díky zvýšení sekrece inzulinu a snížení sekrece glukagonu. Zároveň účinně snižují hmotnost, hodnoty krevního tlaku a lipidů. Jejich efekty na renální funkci a rozvoj diabetického onemocnění ledvin pocházejí převážně z primárně kardiovaskulárních studií. Studie EXAMINE srovnávající lixisenatid vs. placebo neprokázala jeho signifikantní vliv na kardiovaskulární komplikace,⁵ avšak lixisenatid snížil riziko nově vzniklé makroalbuminurie.⁶ Studie LEADER srovnávající podávání liraglutidu vs. placebo u pacientů s anamnézou kardiovaskulární příhody nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem prokázala pro liraglutid jako pro prvního z agonistů receptoru pro GLP-1 významné snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací i celkové

mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin.⁷ Kombinovaný renální cílový ukazatel – kompozit nově vzniklé perzistentní makroalbuminurie, zdvojení koncentrace kreatininu v séru, terminální fáze selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin – byl při léčbě liraglutidem snížen o 22 %.⁸ Podobné výsledky přinesla studie SUSTAIN 6 srovnávající semaglutid s placebem (snížení kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele oproti placebo o 26 % a snížení výskytu nové nebo zhoršení stávající nefropatie o 36 %).⁹ Kardiovaskulární studie HARMONY s dalším agonistou receptoru pro GLP-1 albiglutidem prokázala signifikantní snížení výskytu kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele a numerický pokles zhoršení renální funkce a renálního selhání a numerické zpomalení poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR), nicméně žádný z rozdílů nedosáhl statistické významnosti.¹⁰

Ve studii REWIND vedlo podávání dulaglutidu k signifikantnímu snížení kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele o 12 % ve srovnání s placebem. Došlo také k poklesu kombinovaného mikrovaskulárního cílového ukazatele o 21 %, přičemž tento pokles byl především důsledkem snížení výskytu nově vzniklé makroalbuminurie u pacientů léčených dulaglutidem.¹¹

Klinické studie s glifloziny

Glifloziny neboli inhibitory SGLT2 zlepšují kompenzaci diabetu díky zvýšení glykosurie při zablokování její reabsorpce v proximálním tubulu inhibicí SGLT2. Zároveň snižují tělesnou hmotnost a krevní tlak. Již výsledky první velké kardiovaskulární studie s empagliflozinem EMPA-REG Outcomes naznačily velký potenciál gliflozinů ve smyslu kardioprotektivních a nefroprotektivních účinků u diabetiků 2. typu. Tato studie prokázala u diabetiků 2. typu s neuspokojivou kompenzací a anamnézou kardiovaskulárních komplikací významné snížení výskytu kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody), celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizací pro srdeční selhání.¹² V následné publikaci zaměřené na výskyt renálních komplikací snížilo podávání empagliflozinu výskyt nové nebo zhoršení stávající nefropatie o 39 %, zdvojení koncentrací kreatininu v séru o 44 % a potřebu náhrady funkce ledvin o 55 %.¹³

Studie DECLARE-TIMI sledovala vliv podávání dapagliflozinu vs. placebo u diabetiků 2. typu na kardiovaskulární komplikace.¹⁴ V rámci studie došlo k významnému snížení výskytu jednoho ze dvou primárních cílových ukazatelů studie – kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání – o 27 %. Podávání dapagliflozinu vedlo oproti placebo k poklesu kombinovaného renálního cílového ukazatele – 40% pokles eGFR pod 60 ml/min/1,73 m², renální selhání nebo úmrtí z renálních příčin – o 24 %.¹⁵ Rovněž v další rozsáhlé kardiovaskulární studii CANVAS s inhibitelem SGLT2

kanagliflozinem došlo ke statisticky významnému snížení kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) o 14 %.¹⁶ Podobně byl snížen i počet hospitalizací pro srdeční selhání a progresi diabetického onemocnění ledvin, nedošlo však k poklesu celkové mortality. Zároveň bylo v této studii zvýšeno riziko distálních amputací dolních končetin u pacientů léčených kanagliflozinem.

Následná studie CREDENCE provedená na populaci diabetiků 2. typu s albuminurií a sníženou hodnotou glomerulární filtrace prokázala jednoznačný přínos kanagliflozinu u této skupiny pacientů. Tyto výsledky byly jednoznačně potvrzeny také ve studii DAPA-CKD, kde byl nefroprotektivní účinek dapagliflozinu prokázán nejen u diabetiků, ale dokonce i u pacientů s onemocněním ledvin bez diabetu.¹⁷

Závěr a další perspektivy

Dapagliflozin má na základě studie DAPA-CKD již v souhrnu údajů o přípravku (SPC) uvedeno jako indikaci k zahájení léčby chronické onemocnění ledvin, a to jak u diabetiků, tak i nediabetiků. Silné důkazy pro nefroprotektivitu u diabetiků 2. typu má ze studie CREDENCE také kanagliflozin. U empagliflozinu specifická studie zaměřená na renální cílové ukazatele aktuálně probíhá. Podávání gliflozinů s prokázaným nefroprotektivním účinkem je dle aktuálních algoritmů u diabetiků s diabetickým

onemocněním ledvin jednoznačně indikováno. Z praktického hlediska však tato léčba stále není z této indikace hrazena, a k úhradě je tak stále nutné splnit kritéria indikace diabetologické nebo předepsat lék na úhradu pacienta.

Agonisté receptoru pro GLP-1 dosud nemají k dispozici výsledky specifických studií zaměřených na renální cílové ukazatele. Aktuálně však probíhá studie FLOW, která by měla prokázat nefroprotektivitu semaglutidu, který je v současné době nejúčinnějším agonistou receptoru pro GLP-1 u diabetiků 2. typu s diabetickým onemocněním ledvin. Na jednoznačné důkazy o klinicky významné nefroprotektivě agonistů receptoru pro GLP-1 si zatím musíme počkat. Předběžné výsledky však vypadají také nadějně, byť se efekt zdá méně výrazný než u gliflozinů.

Z pohledu ovlivnění renální prognózy diabetiků je podávání gliflozinů s prokázaným nefroprotektivním účinkem (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) jednoznačně indikováno zejména v sekundární a velmi pravděpodobně i v primární prevenci. Jediný dapagliflozin má v tuto chvíli potvrzenou nefroprotektivitu i u chronického onemocnění ledvin bez diabetu. Nabízí se samozřejmě také podávání kombinace gliflozinů/agonistů receptoru pro GLP-1, protože jejich působení je zjevně založeno na rozdílném mechanismu účinku. Zatím ovšem nejsou k dispozici výsledky studií zaměřených na otázku, nakolik by byl u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin nefroprotektivní efekt agonistů receptoru pro GLP-1 a gliflozinů aditivní.

LITERATURA

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
3. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:298–304.
4. Haluzik M, Mraz M, Svčina S. Balancing benefits and risks in patients receiving incretin-based therapies: focus on cardiovascular and pancreatic side effects. *Drug Saf* 2014;37:1003–1010.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
6. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:859–869.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
8. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839–848.
9. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851.
10. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529.
11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131–138.
12. 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.
13. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;137:119–129.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
15. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606–617.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
17. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.