

Příznivé renální účinky tirzepatidu u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem

Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:774–785.

KLÍČOVÁ SLOVA: albuminurie – duální agonista – GIP – GLP-1 – renoprotekce – složený renální parametr – tirzepatid

Glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) a glukózo-dependenční inzulinotropní peptid (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) jsou inkretinové hormony secernované střevem, jež regulují inzulinovou odpověď v závislosti na příjmu potravy. Agonisté receptoru pro GLP-1 jsou dnes součástí klinických doporučení pro léčbu diabetu 2. typu (DM2) a obezity a také pro snížení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů. Mezi jejich renoprotektivní účinky patří snížení albuminurie a dále zpomalují progresi již snížené funkce ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a přítomným kardiovaskulárním onemocněním (KVO) nebo se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem.¹ Z výsledků velkých KV studií a ze studií zaměřených na kontrolu glykemie je zřejmé, že účinky agonistů receptoru pro GLP-1 jsou v případě funkce ledvin významnější u pacientů s již existujícím chronickým onemocněním ledvin (CKD) definovaným sníženou odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR), zvýšenou albuminurií, popř. obojím.²

Stejným mechanismem jako GLP-1 podporuje GIP sekreci inzulinu po jídle a přispívá ke snížení nadváhy podporou pocitu sytosti. U GIP se navíc uplatňují glukagonotropní účinky, a tak příznivě ovlivňuje lipidovou homeostázu. Tyto stimulační účinky obou hormonů vedly k vývoji duálního agonisty GIP a receptoru pro GLP-1 tirzepatidu. Tirzepatid prokázal ve studiích fáze 2 a 3 u pacientů s diabetem 2. typu klinicky významné snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) (závislé na dávce) a tělesné hmotnosti ve srovnání jak s placebem, tak se semaglutidem, dulaglutidem nebo inzulinem degludek.³

SURPASS-4 představuje mezinárodní randomizovanou a otevřenou studii, do které byli zařazeni pacienti s DM2 léčení kteroukoliv kombinací metforminu, přípravku sul-

fonylurey anebo inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) s hodnotou HbA_{1c} 58–91 mmol/mol, indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 25 kg/m² a již známým KVO nebo s vysokým KV rizikem. Účastníci byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 3 k podávání tirzepatidu v dávce 5, 10 nebo 15 mg subkutánně (s.c.) jedenkrát týdně nebo k podávání inzulinu glargin 100 j./ml s.c. jedenkrát denně. Léčba probíhala v mediánu 85 týdnů. Porovnávány byly pokles eGFR a změna poměru exkrece albuminu/kreatininu v moči (uACR) ve sdružené skupině pacientů s tirzepatidem a ve skupině s inzulinem glargin. Složený renální parametr zahrnoval pokles eGFR ≥ 40 % oproti vstupní hodnotě, výskyt terminálního stadia onemocnění ledvin, úmrtí z renálních příčin a vznik albuminurie. Do studie bylo zařazeno 997 pacientů s tirzepatidem a 1 005 pacientů s inzulinem glargin. Průměrná eGFR při vstupu do studie byla 81,3 ml/min/1,73 m² a medián uACR 15,0 mg/g. Ve sdružené skupině s tirzepatidem byl zjištěn průměrný pokles eGFR o 1,4 ml/min/1,73 m² v porovnání s poklesem o 3,6 ml/min/1,73 m² ve skupině s inzulinem glargin (rozdíl mezi skupinami 2,2 ml/min/1,73 m²). Snížení rizika poklesu eGFR při léčbě tirzepatidem oproti léčbě inzulinem glargin bylo signifikantnější u pacientů se vstupní hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (rozdíl mezi skupinami 3,7 ml/min/1,73 m²). Při podávání tirzepatidu klesl uACR o 6,8 % a při podávání inzulinu glargin vzrostl o 36,9 %. U účastníků léčených tirzepatidem byla pozorována významně nižší incidence složeného renálního parametru v porovnání s účastníky s inzulinem glargin (poměr rizik [HR] = 0,58, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,43–0,80).

Léčba tirzepatidem jedenkrát týdně ve třech různých dávkách byla u pacientů s DM2, vysokým KV rizikem a různým stupněm poškození ledvin spojena s význam-

ným snížením rizika poklesu eGFR, se snížením nárůstu uACR a také sledovaného složeného renálního parametru v porovnání s podáváním inzulínu glargin, a to současně při nízkém riziku klinicky manifestní hypoglykemie. Tyto

výsledky podporují provedení dlouhodobých klinických studií, které by zhodnotily renoprotektivní účinky duální inhibice GIP a GLP-1 u osob s rizikem poklesu renálních funkcí v čase, jako jsou diabetici 2. typu.

KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Již v mnoha předchozích studiích bylo dobře prozkoumáno, že agonisté receptoru GLP-1 a inhibitory SGLT2 snižují koncentraci glukózy a mají příznivé renoprotektivní účinky.⁴ Výsledky prací se následně staly motivací k hledání dalších substancí, které by tyto účinky dále potencovaly nebo rozšiřovaly. Procesem tohoto výzkumu nových látek nejlépe prošel tirzepatid, duální agonista GIP a receptoru GLP-1, který je podáván jen jednou za týden, a představuje tedy ve své třídě lék hodný zřetelů určených k léčbě diabetu 2. typu. Léčba tirzepatidem vedla ke klinicky významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} a ke snížení tělesné hmotnosti při různých základních terapiích. Navíc jeho podávání nebylo spojeno se zvýšením KV rizika léčených pacientů. Dosud však nebyly k dispozici žádné údaje stran jeho vlivu na funkci ledvin.⁵ Autoři studie SURPASS-4 si proto dali za úkol srovnat tirzepatid podávaný u pacientů s diabetem 2. typu s inzulínem glargin z hlediska účinnosti a bezpečnosti a vysokého rizika KV příhod. Současně část studované populace vykazovala různý stupeň CKD – celkem 342 (17 %) pacientů mělo střední nebo těžký stupeň CKD a 707 (35 %) mělo přítomnou mikro- nebo makroalbuminurii. V celé kohortě tirzepatid ve srovnání s inzulínem glargin snížil pokles roční hodnoty eGFR o 2,2 ml/min/1,73 m² a tento účinek byl výraznější u pacientů se vstupní eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Dále, na rozdíl od inzulínu glargin, nedošlo ke zvýšení uACR (+36,9 % vs. -6,8 %). Současně i skupina léčená tirzepatidem měla signifikantně nižší výskyt kompozitních renálních cílových ukazatelů (výsledný poměr rizika 0,58). V dříve provedených studiích tirzepatid vedl u diabetiků 2. typu s vysokým KV rizikem k jeho snížení, především prostřednictvím kontroly glykemie, snížením tělesné hmotnosti a snížením krevního tlaku. Reportovaná studie SURPASS-4 prokázala, že tirzepatid má i na ledviny protektivní účinky, které se zdají být výraznější u pacientů s již existujícím CKD.

Při hodnocení profilu změny eGFR v čase vedla léčba tirzepatidem k výraznému snížení eGFR během prvních 12 týdnů studie a současně došlo i k poklesu uACR (alespoň o 30 mg/g). Tento efekt byl analogický k účinku při užívání inhibitorů SGLT2. Počáteční pokles eGFR (dip) byl částečně rychle upraven po přeručení léčby tirzepatidem, což naznačuje, že podkladem tohoto procesu nejsou strukturální, ale funkční změny ledvinové tkáně. Akutní pokles eGFR byl pozorován i u jiných typů renoprotektivní terapie, např. u blokátorů systému renin-angiotenzin (RAS) či inhibitorů SGLT2, což ale bylo vždy spojeno s dlouhodobou ochranou ledvin.⁶ Patofyziologické procesy podmiňující tento počáteční pokles eGFR nejsou dosud přesvědčivě zdokumentovány, nicméně lze předpokládat

uplatnění následujících mechanismů: a) zlepšení glykemické kontroly a snížení hmotnosti, které vedou k utlumení neurohumorální aktivity a dalších faktorů spojených s navozením intraglomerulární hypertenze, jež sama o sobě snižuje eGFR;⁷ b) aktivace receptoru GLP-1 může navodit natriurezu v proximálním tubulu prostřednictvím inhibice výměníku sodík/vodík 3, což je předpokládaný proces vedoucí k aktivaci tubuloglomerulární zpětné vazby s konečným efektem snížení patologické intraglomerulární hyperfiltrace.⁸

Druhým hlavním závěrem studie bylo zjištění, že tirzepatid stabilizoval uACR ve srovnání s inzulínem glargin, což vedlo v průběhu studie k postupnému navyšování rozdílu uACR mezi oběma skupinami. Velikost tohoto účinku byla klinicky významná, protože je známo, že snížení uACR o více než 30 % přináší renoprotektivní efekt,⁹ jako je tomu např. v případě inhibitorů RAS či inhibitorů SGLT2.

V komentované studii SURPASS-4 celkem 25 % pacientů užívalo inhibitory SGLT2, což představuje vyšší podíl než v jiných studiích, pravděpodobně i v důsledku rychlého rozšíření recentních znalostí o kardio-renoprotektivním účinku inhibitorů SGLT2. Navzdory tomu však u významné části těchto pacientů přetrvávaly vysoké hodnoty uACR. Proto je zřejmé, že jakékoli další léky, které by vedly k dalšímu snížení uACR a ke stabilizaci eGFR, jsou žádoucí. Mechanismy odpovědné za tento klinický účinek tirzepatidu stále nejsou dostatečně prozkoumány, ale vedle renálních účinků by mohly zahrnovat i nepřímé faktory, jako je snížení TK, redukce tělesné hmotnosti a pokles glykemie. Na druhou stranu, když se provede adjustace uvedených metabolických parametrů na paralelně probíhající změny hodnoty HbA_{1c} a změny tělesné hmotnosti, nejsou tyto rozdíly tak výrazné. To by naznačovalo, že zlepšení těchto metabolických parametrů mohlo pouze mírně přispět k pozorovaným pozitivním renálním účinkům tirzepatidu. Tak je ale možné, že efekty tirzepatidu mohou být navozeny prostřednictvím přímých intrarenálních účinků. Receptory GIP se nalézají v tukové tkáni, která se nachází jak v okolí, tak i uvnitř intraabdominálních orgánů, včetně ledvin. Cílení léčby na posílení efektu GIP v perirenálním a intrarenálním tuku by tedy mohlo příznivě ovlivňovat přítomný zánětlivý stav. Navíc tirzepatid by mohl také zlepšit endotelální funkce, suprimovat RAS a posílit natriuretický efekt, což vše může dále vést k renoprotekci.¹⁰

Mimo výše uvedený pokles eGFR a zlepšení uACR léčba tirzepatidem také snížila naplnění kompozitních renálních cílových ukazatelů, ačkoli tento účinek se zdá být navozen převážně snížením počtu případů nově vzniklé makroalbu-

minurie. Nicméně post hoc poolované analýzy z KV studií publikovaných v letech 2020–2022 s agonisty receptoru GLP-1 naznačovaly renoprotektivní efekt zejména u pacientů s již existujícím CKD. V souladu s těmito zjištěními proto nepřekvapí, že ve studii SURPASS-4 byl přínos tirzepatidu výraznější u pacientů se sníženou funkcí ledvin než u skupiny s intaktní renální funkcí.

Při hodnocení výskytu nežádoucích účinků byl jejich profil ve studii podobný jako u agonistů receptoru GLP-1. Většina z nich byla hlavně gastrointestinální povahy a jejich výskyt byl vyšší u pacientů s CKD (definovanou jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Uváděná práce SURPASS-4 vykazuje i určité limity. Zprv, studie byla explorativní, částečně se jednalo o post hoc analýzu randomizované kontrolované studie (RCT). Referované výsledky proto mohou být považovány pouze za podklad pro formování obecných závěrů. Zadruhé, studie nebyla původně zaměřena na studium renálních parametrů. Ve studované kohortě pacientů bylo identifikováno pouze 342 pacientů (17 %), kteří již vstupně vykazovali známky CKD, což je mnohem méně

než v jiných podobných studiích, které navíc obvykle zahrnují více než 4 000 účastníků. Vzhledem k tomu, že naprostá většina pacientů ve studii SURPASS-4 měla vstupně renální parametry v normě, nelze uváděné renoprotektivní účinky automaticky generalizovat na pacienty s pokročilou fází CKD. Podobně, vzhledem k nízkému počtu dosažených renálních cílových ukazatelů, neměla studie dostatečnou statistickou sílu k definování klinicky relevantních benefitů a zjištěné výsledky musejí být potvrzeny v rozsáhlejších studiích. Zatřetí, ve studii nebyla zastoupena skupina pacientů, která by užívala placebo. Konečně, u každého účastníka nebyla k dispozici kompletní konečná follow-up data po 104 týdnech trvání studie.

Závěrem můžeme shrnout, že u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem tirzepatid zpomalil pokles eGFR a snížil uACR, navíc byl tento efekt patrný i u pacientů užívajících inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitory SGLT2. Jedná se tedy o další léčebnou substanci, která rozšiřuje známé renoprotektivní postupy. Další výzkumy v tomto smyslu jsou žádoucí.

LITERATURA

1. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–662.
2. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022;145:575–585.
3. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143–155.
4. Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:148–153.
5. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143–155.
6. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011;80:282–287.
7. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1023–1039.
8. Crajoias RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F355–F363.
9. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:128–139.
10. Hammoud SH, AlZaim I, Al-Dhaheeri Y, et al. Perirenal adipose tissue inflammation: novel insights linking metabolic dysfunction to renal diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:707126.