

příhod, ani riziko trvalého snížení odhadované glomerulární filtrace o ≥ 40 %. V několika primárně kardiovaskulárních studiích ovlivnili agonisté GLP1 receptoru liraglutid i semaglutid u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin progresi albuminurie, v těchto studiích ale nebyl prokázán příznivý vliv léčby agonisty GLP-1 receptoru na glomerulární filtraci.

Příznivý vliv dalšího agonisty GLP-1 receptoru dulaglutidu na vývoj odhadované glomerulární filtrace byl ale prokázán ve dvou recentně publikovaných studiích AWARD (16) a REWIND (17).

V menší studii AWARD (16) bylo celkem 577 pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–4 s glykovaným hemoglobinem 7,5–10,5 % (DCCT) na maximální tolerované dávce inhibitoru RAS randomizováno k dulaglutidu v dávce 0,75 mg a 1,5 mg jednou týdně nebo inzulinu glarginu a lispro. Vývoj albuminurie a odhadované glomerulární filtrace představovaly v této studii sekundární sledované parametry (primárním sledovaným parametrem byla změna glykovaného hemoglobinu). Dulaglutid byl v obou dávkách ve srovnání s inzulinem non-inferiorní z hlediska změny glykovaného hemoglobinu a vývoje albuminurie, ale odhadovaná glomerulární filtrace byla po 52 týdnech vyšší u pacientů léčených oběma dávkami dulaglutidu.

Příznivý vliv dulaglutidu na vývoj glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin byl poté potvrzen i ve studii fáze 3 REWIND (17). Tato studie randomizovala 9901 pacientů s diabetem 2. typu starších 50 let s kardiovaskulárním onemocněním nebo kardiovaskulárními rizikovými faktory k dulaglutidu 1,5 mg jednou týdně nebo placebo. Primární endpoint byl kardiovaskulární, renální endpoint byl definován jako kompozit nové makroalbuminurie (albuminurie vyšší než 300 mg/24 hodin), trvalého poklesu odhadované glomerulární filtrace o alespoň 30 % nebo terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin. Vstupně mělo jen 7,9 % pacientů makroalbuminurii a průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla 76,9 ml/min/1,73 m². Po střední době sledování 5,4 roku se kompozitní renální endpoint vyskytl u 17,1 % pacientů léčených dulaglutidem a u 19,6 % pacientů v placebové větvi (riziko sníženo statisticky významně o 15 %). Prokázáný

renoprotektivní účinek dulaglutidu by tak měl vést k jeho častějšímu použití u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin.

Agonisté receptoru pro GLP-1 jsou tak u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin po SGLT2 inhibitorech lékem druhé volby.

Vliv cvičení na progresi chronické renální insuficience

Recentně publikovaná sekundární analýza studie LIFE (18) prokázala, že u 1 199 starších pacientů ve věku 70–89 let (průměrného věku 78,9 let) s omezenou pohyblivostí bylo možno příznivě ovlivnit progresi renální insuficience pravidelným strukturovaným cvičením střední intenzity (18). Po dvou letech byl rozdíl v odhadované glomerulární filtraci (měřené pomocí cystatinu C) statisticky významných 0,96 ml/min/1,73 m² (0,0155 ml/s). Rozdíl byl zvláště patrný u pacientů s rychlou ztrátou glomerulární filtrace (ve třetím tertilu), u kterých cvičení snížilo rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace o 21 %.

Cílená strukturovaná fyzická aktivita by se tak mohla stát další možností, jak příznivě ovlivnit progresi chronického onemocnění ledvin, i když mechanismus, jakým cvičení zpomaluje progresi renálního onemocnění, zůstává nejasný.

Závěry

Standardní léčbou (i normotenzních) pacientů s diabetickým i nediabetickým onemocněním ledvin byly donedávna jen inhibitory ACE nebo blokátory receptoru typu 1 pro angiotenzin II. Indikovaní pacienti s přetrvávající (i jen velmi malou) proteinurií mohou být nyní léčeni navíc také dapagliflozinem. Dalším lékem, který by měl v brzké době obohatit naše léčebné možnosti, je selektivní nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru finerenon. Příznivý vliv na vývoj renální funkce mohou mít ale u chronického onemocnění ledvin i nefarmakologické intervence, např. nízkobílkovinná dieta nebo strukturovaná fyzická aktivita.

LITERATURA

- Brenner BM, Meyer RW, 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;307:652-9.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:870-8.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Huscicker 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;345:851-60.
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1941-51.
- Maschio G, Alverti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996;354:939-45.
- GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of the effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997;349:1857-63.
- 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.
- Bakris GL, Agarwa IR, Anker SD et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020, October 23, doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

- Ruilope LM, Pitt B, Anker SD et al. Kidney outcomes with finerenone: an analysis from FIGARO-DKD study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. doi: 10.1093/ndt/gfac157.
- Agarwa IR, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur. Heart J.* 2022;43:474-484.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal JB et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2295-306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1436-1446.
- Agarwa IR, Anker SD, Filippatos G et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022;37:1261-1269.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized controlled trial. *JAMA.* 2019;321:69-79.
- Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:605-617.
- 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;394:1312-1318.
- Shlipak MG, Sheshadri A, Hsu FC et al. Effect of structured, moderate exercise on kidney function decline in sedentary older adults: an ancillary analysis of the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2022;182:650-659.