

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

SGLT-2-gátló kezelés diabeteses és nem diabeteses vesebetegségben

Molnár Gergő Attila dr., Sélley Eszter dr., Wittmann István dr.

Összefoglalás

A krónikus vesebetegség világszerte népbetegség, prevalenciája az életkorral nő. Hátterében a fejlett országokban leggyakrabban a hipertónia és a diabetes mellitus áll. A diabeteses vesebeteggekben gyakran megfigyelhető a krónikus vesebetegséget leggyakrabban jellemző eltérések – a GFR-érték csökkenése és/vagy kóros albuminuria – megjelenése. A nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók (SGLT-2-gátlók) a vesében lévő SGLT-2-transzporterek gátlásával megakadályozzák a glükóz és a nátrium visszaszívását a proximális tubulusokban, így a glucosuriás hatás által csökkentik a vércukorszintet. A vizelettel történő kalóriavesztés gyakran testsúlycsökkenéshez vezet, emellett az SGLT-2-gátlók a vérnyomást is kedvezően befolyásolják, jelentős részük igazolt kardiovaszkuláris protektív hatással rendelkezik. A dapa- és az empagliflozin esetében CVOT vizsgálatokból származó adatok ezen felül vesevédő hatást is igazoltak, sőt a dapagliflozin előnyös renális hatását már nem diabeteses vesebetegség esetén is igazolták. Egy az EMPA-REG, a CANVAS és a DECLARE-TIMI vizsgálatokat értékelő metaanalízis alapján az SGLT-2-gátlók a vesevédpont szempontjából mind a CV szempontok szerint primer, mind a szekunder CV prevenciók populációban hatékonyak bizonyultak. A kifejezetten vesevédpontokra tervezett DAPA-CKD és az EMPA-KIDNEY vizsgálatokba már diabeteses vesebeteggek mellett egyéb etiológiájú, azaz nem diabeteses eredetű vesebetegségben szenvedő betegeket is bevontak. Egyelőre a DAPA-CKD vizsgálat eredményei ismertek: itt a primer végpont, amely a renális kimenetel mellett a CV halálozást is tartalmazta, jelentősen ritkábban fordult elő a dapagliflozinnal kezeltékben. A tisztán renális összehasonlító végpont (eGFR 50%-os csökkenése, végstádiumú vesebetegség vagy renális halálozás) kockázata is alacsonyabb volt dapagliflozin mellett. Az eGFR éves csökkenésének mértéke itt is kisebb volt az SGLT-2-gátló mellett. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan itt is azt látjuk, hogy az SGLT-2-gátló kezelés megkezdését követően az eGFR értéke átmenetileg lecsökken (ez általában 3–4 ml/min/1,73 m² körüli), azonban ezt követően a GFR-csökkenés lelassul, és a vizsgálatot jobban megtartott vesefunkcióval fejezik be az SGLT-2-gátló ágon lévő betegek. Az SGLT-2-gátlók vesevédő hatásában szerepe van a glikémiás hatásnak, a vérnyomás- és testsúlycsökkentő hatásnak, a diuretikus hatásnak, az antifibrotikus hatásnak, az eritropoetinnek, de mindenekelőtt a tubuloglomeruláris feedback helyreállításának. Ezen túlmenően a kardiorenális mechanizmusok révén a vesevédő hatás hozzájárul a CV kockázat csökkentéséhez is.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, nátrium-glükóz kotranszporter-gátlók, diabeteses vesebetegség, albuminuria, krónikus vesebetegség

SGLT-2 inhibitor treatment in diabetic and non-diabetic kidney disease

Summary: Chronic kidney disease is a worldwide public health problem with an increasing prevalence with age. In the developed countries, the most common causes in the background of chronic kidney disease are hypertension and diabetes

Közlésre érkezett: 2021. június 13. • Közlésre elfogadva: 2021. augusztus 5.

A levelezésért felelős szerző: **Prof. dr. Wittmann István**

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar,
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: istvan.wittmann@pte.hu

mellitus. In case of diabetic kidney disease, the most often observed features of chronic kidney disease – a decline in the GFR and/or development of albuminuria – are often present. The sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors prevent the reabsorption of sodium and glucose from the urine via inhibiting the sodium-glucose cotransporter-2 in the proximal tubuli of the kidneys, thus lowering the blood glucose levels with their glucosuric effect. The urinary calory loss often leads to weight reduction, besides that, the SGLT-2 inhibitors also have a beneficial effect on blood pressure and many of them exhibit cardioprotective properties. Furthermore, data from CVOT studies also proved nephroprotective effects of dapagliflozin, moreover, the beneficial renal effects of dapagliflozin were also shown in non-diabetic kidney diseases. According to a meta-analysis concerning the EMPA-REG, CANVAS and the DECLARE-TIMI trials, the SGLT-2 inhibitors were shown to be effective both in the primary and secondary cardiovascular prevention groups in terms of the renal endpoints. In the studies designed especially for renal endpoints, such as the DAPA-CKD and EMPA-KIDNEY, beside patients with diabetic kidney disease, patients with non-diabetic kidney disease, that is kidney disease with other background were also recruited. Only the results of the DAPA-CKD study are available so far: the primary end point, which was a composite of the renal outcome and the cardiovascular mortality, occurred less frequently in patients treated with dapagliflozin. The risk of renal endpoint (a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease or renal mortality) was also significantly lower in the population treated with dapagliflozin. The yearly decline in eGFR was also reduced in the group treated with the SGLT-2 inhibitor. Alike in previous studies, the eGFR declined after the initiation of SGLT-2 inhibitor therapy (usually it is around 3-4 ml/min/1,73), but later the decline slows down and by the end of the study the renal function of those treated with an SGLT-2 inhibitor is better preserved. The glycemic effect, the weight- and blood pressure reduction, the diuretic effect, the antifibrotic effect, the effect on erythropoietin, and the restoration of the tubuloglomerular feedback mechanisms all contribute to the nephroprotective effect of the SGLT-2 inhibitors. Moreover, via cardiorenal mechanisms, the nephroprotective effect also contributes to the reduction of the CV risk.

■ **Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose co-transporter inhibitors, diabetic kidney disease, albuminuria, chronic kidney disease

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (Nº3) 151–160. 2021. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2021.14

Rövidítések

CKD: idült vesebetegség (chronic kidney disease); **CVD:** kardiovaszkuláris halál (cardiovascular death); **CVOT:** kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálat (cardiovascular outcome trial); **EPO:** eritropoietin; **NHE3:** nátrium-hidrogén exchanger-3; **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

A krónikus vesebetegség (chronic kidney disease, CKD) népbetegség világszerte, fejlett országokban akár a lakosság 10–15%-át is érintheti,^{1,2} prevalenciája a korral előrehaladva nő, 60 évnél idősebbekben a 20%-ot, a 70 év felettiekben a 35%-ot is meghaladhatja.¹ A CKD Magyarországon is nagyon jelentős számú beteget érint. Egy nemrég publikált közlemény a krónikus vesebetegek számát hazánkban 1 226 092 és 1 433 403 közé teszi (95%-os konfidenciaintervallum), a közleményben szereplő számadat alapján azt is mondhatjuk, hogy Magyarország az 1 323 316 krónikus vesebeteg országa.³ A CKD, jól ismertén, kockázati tényezőt jelent végstádiumú vesebetegség, veseelégtelenség kialakulására, de jelentősége ennél nagyobb. A CKD-s betegek kardiovaszkuláris és daganatos morbiditása és mortalitása jelentősen

meghaladja a nem vesebetegekéét.^{4,5,6} A CKD-t leggyakrabban jellemző eltérés a GFR-érték csökkenése és/vagy kóros albuminuria megjelenése.⁷ Mindkét eltérés gyakran megfigyelhető diabeteses vesebetegségben is, és a CKD hátterében fejlett országokban a leggyakoribb okok közé tartozik a diabetes mellitus és a hipertónia, amelyek 2-es típusú diabetesben (T2DM) gyakran együttesen fordulnak elő.^{2,8,9,10}

SGLT-2-gátlók

A nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók (sodium-glucose co-transporter inhibitors, SGLT-2-gátlók) olyan antidiabetikumok, amelyek primer hatáshelye a vese. A vesében lévő SGLT-2-transzportereket gátolják, amelyek funkciója fízológias

körülmények között a glükóz és nátrium együttes visszaszívása a vesék proximális tubulusaiban.¹¹ Diabetesben – annak ellenére, hogy a szérumglükózszint magas és emiatt glucosuria alakul ki – paradox módon az SGLT-2-transzporterek expressziója és aktivitása is nő, ennek következtében fokozódik a hyperglykaemia.¹² Az SGLT-2-gátlók ezt csökkentik, a glucosuriás hatáson keresztül csökkentve a vércukorszintet. Tartós alkalmazásuk a vizelettel történő kalóriavesztéssel és így testsúlycsökkenéssel jár rendszerint együtt, emellett a vérnyomásra is kedvező hatással vannak.¹³ Az SGLT-2-gátlók adását potenciális mellékhatásaik – így például a genitális infekciók magasabb kockázata – limitálhatják, ezeket figyelembe kell venni a kezelés megválasztásánál.¹⁴

Renális végpontok SGLT-2-gátlókkal végzett kardiiovaszkuláris és renális kimeneteli vizsgálatokban, cukorbetegéknél

Az SGLT-2-gátlókkal végzett nagy kardiiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatokból (cardiovascular outcome trials; CVOTs) származnak az első renális klinikai adatok. Az EMPA-REG vizsgálat volt az első olyan diabetológiai CVOT, ahol kardiiovaszkuláris (CV) előnyt lehetett kimutatni az aktív ágon szereplő készítmény – ebben az esetben az empagliflozin – javára az összehasonlító ágon kezeltékhez képest. Ez egy 3,1 év medián követési idejű CVOT volt, ahová nagy kockázatú T2DM-es betegeket vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek CV szempontból gyakorlatilag mind „szekunder prevenciónak” feleltek meg, azaz már volt valamilyen kimutatható CV eltérésük. A betegek az egyik ágon 10 mg vagy 25 mg empagliflozint, a másik ágon placebót kaptak, a standard kezelés kiegészítéseként. A vizsgálatban azt találták, hogy a primer összevont CV végpont gyakorisága 14%-kal, a CV mortalitás 38%-kal, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció 35%-kal, az összmortalitás 32%-kal alacsonyabb volt az empagliflozin ágon.¹¹

Ebben a 7020 beteget felölelő vizsgálatban a renális kimenetel nem szerepelt az előre definiált primer végpontok között,¹¹ viszont szekunder végpontként értékelve az incidens vagy romló nephropathia kockázata 39%-kal (HR [CI]: 0,61 [0,53–0,70]), a post-hoc analízisben szereplő

összetett vesevégpont (szérumkreatinin-szint duplázódása, vesepótló kezelés igénye vagy renális halálozás) 46%-kal alacsonyabb volt az empagliflozin-kezelés mellett (HR: 0,54 [0,40–0,75]).¹²

A CANVAS vizsgálatban a canagliflozint vizsgálták placebóval összehasonlítva. A 3,6 évig tartó vizsgálatba 10 142 beteget vontak be, a vesevégpontok itt előre definiált másodlagos végpontok voltak. A CANVAS vizsgálatban az összevont CV végpont szignifikánsan csökkent a canagliflozin-kezelés mellett, azonban ennek egyes komponensei, mint pl. a CV halálozás, a nem fatális stroke vagy a nem fatális szívinfarktus nem mutattak szignifikáns kockázatsökkentést. Az összevont vesevégpont gyakorisága 40%-kal alacsonyabb volt canagliflozin mellett, mint a komparátor csoportban (HR: 0,60 [0,47–0,77]), emellett független végpontként értékelték az albuminuria progresszióját is, amely szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a canagliflozinnal kezeltékben (HR: 0,73 [0,67–0,79]).¹³ Az eredményeket beárnyékolta a canagliflozin csoport csaknem kétszer magasabb amputációkockázata (6,3 vs. 3,4 esemény/1000 betegév), valamint a törések (15,4 vs. 11,9 esemény/1000 betegév) és a férfi genitális infekciók (34,9 vs. 10,8 esemény/1000 betegév) gyakoribb előfordulása.¹³ Magyarországon canagliflozin-tartalmú készítmény nincs forgalomban.

A DECLARE-TIMI vizsgálat egy 4,2 év medián követési idejű CVOT volt, amely 17 160 betegen vizsgálta napi 10 mg dapagliflozin hatását placebóval szemben. Ezen vizsgálat esetén ki kell emelnünk a CV szempontból „primer prevenció” csoport arányát, ugyanis 10 186 betegben, vagyis a teljes vizsgálati populáció kb. 2/3-ában nem volt jelen induláskor atherosclerotikus betegség. Ebben a vizsgálatban az elsődleges végpont a CV halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció összevont végpontja volt. Ez szignifikánsan ritkábban fordult elő dapagliflozin mellett, mint a komparátor esetén (HR: 0,83 [0,73–0,95]), itt azonban a CV mortalitás nem csökkent szignifikánsan (HR: 0,98 [0,82–1,17]). Ebben a vizsgálatban is előre definiált másodlagos végpont volt a renális kimenetel vizsgálata, az összevont vesevégpont kialakulásának kockázata dapagliflozin mellett 47%-kal alacsonyabb volt, mint az összehasonlító ágon (HR: 0,53 [0,43–0,66]).¹⁵

Egy, 2019-ben publikált, a fenti három vizsgálatot értékelő metaanalízis szerint, amely így 32 322

beteg adatait elemezte, az SGLT-2-gátlók a vesevégpont szempontjából mind a CV szempontok szerint primer, mind a szekunder CV prevenciók populációban hatékonyak voltak („primer prevenció” csoport: HR: 0,56 [0,47–0,67]; „szekunder prevenció” csoport: HR: 0,54 [0,42–0,71]). Ehhez hasonlóan az összevont vesevégpontot a GFR alapján képzett csoportok (GFR < 60; GFR: 60–90, illetve GFR > 90 ml/min/1,73 m²) mindegyikében összevontan szignifikánsan csökkentette (HR: 0,67 [0,51–0,89], illetve HR: 0,56 [0,46–0,70], illetve HR: 0,44 [0,32–0,59]). Látható, hogy a legjelentősebb vesevédő hatás a megtartott vesefunkciójú csoportban (GFR > 90 ml/min/1,73 m²) volt megfigyelhető.¹⁶

Az ertugliflozinnal végzett VERTIS CV vizsgálatban szekunder végpontként összetett renális végpontot elemeztek (renális halálozás, vesepótló kezelés szükségessége vagy szérumkreatinin duplázódása). Itt, bár a vizsgálat végére szétválni látszik a két görbe (ertugliflozinnal vs. placebóval kezelt csoportja), a különbség nem lett statisztikailag szignifikáns (HR: 0,81 [0,63–1,04]). A hierarchikus statisztikai elemzés miatt az egyes különálló vesevégpontok már nem kerültek statisztikai értékelésre.¹⁷

A közlemények összevont értékelését megnehezíti, hogy a különböző klinikai vizsgálatokban némileg eltérőek voltak az összevont renális végpont komponensei: míg a legtöbb CVOT vizsgálatban a renális halálozás és a vesepótló kezelés szükségessége mellett a harmadik komponensként a szérumkreatinin-szint duplázódása szerepelt, addig például a DECLARE-TIMI vizsgálatban a harmadik komponens az eGFR-érték 40%-os csökkenése volt. Ha az EMPA-REG, CANVAS és DECLARE-TIMI vizsgálatokat együtt értékelték, akkor az SGLT-2-gátlók szignifikáns védőhatással rendelkeztek (HR: 0,71 [0,53–0,95]). Amennyiben azonban az eltérő harmadik komponens miatt kizárták a DECLARE-TIMI vizsgálatot az analízisből, a vesevédő hatás már nem volt szignifikáns (HR: 0,77 [0,54–1,07]).¹⁸

Amennyiben az eGFR időbeli változását értékelték, vagyis az eGFR-idő függvény meredekségét, akkor azt találták, hogy a placebocsoporthoz képest az SGLT-2-gátlók esetén az eGFR-csökkenés éves mértéke 1,35 ml/min/1,73 m²-rel kisebb volt.¹⁸

Renális végpontok SGLT-2-gátlókkal végzett, szívelégtelenséget értékelő vizsgálatokban, diabeteses és nem diabeteses vesebetegségben

A klasszikus CVOT vizsgálatokhoz képest egy új csoportot jelentenek az SGLT-2-gátlókkal végzett, szívelégtelenséggel (chronic heart failure, CHF) foglalkozó vizsgálatok, mint az EMPEROR-Reduced, a folyamatban lévő EMPEROR-Preserved vagy a DAPA-HF. Ezekben a vizsgálatokban, habár a szívelégtelenség áll a középpontban, az előre definiált szekunder végpontok között szerepelnek a vesevégpontok is.¹⁹ A beválasztás alapja továbbá a CHF és nem a diabetes jelenléte volt, így nem diabeteses betegek is bekerülhettek ezekbe a vizsgálatokba.¹⁹

Az EMPEROR-Reduced vizsgálatban a primer végpont a CV halálozás és a CHF miatti hospitalizáció együttese volt, amely ritkábban fordult elő az empagliflozin-kezelés mellett (HR: 0,75 [0,65–0,86]). Ebben a vizsgálatban az eGFR éves csökkenésének mértékében 1,73 ml/min/1,73 m² különbség volt az empagliflozin javára a placebóval szemben.²⁰ Az EMPEROR-Preserved vizsgálat még folyamatban van, eredményei nem állnak még rendelkezésünkre.

A DAPA-HF vizsgálatban csökkent ejekciós frakciójú CHF-es betegeket kezeltek 10 mg dapagliflozinnal vagy placebóval, összesen 4744 beteg került bevonásra. A primer végpont itt is a CV halálozás vagy a szívelégtelenség romlása (kórházi felvett igénylő CHF vagy ambuláns iv. kezelést igénylő CHF) voltak. Ebben a vizsgálatban előre definiált szekunder végpont volt a kombinált vesevégpont, amelynek komponensei az 50%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség vagy renális eredetű halálozás voltak. Ez a végpont nem mutatott szignifikáns csökkenést (HR: 0,71 [0,44–1,16]).²¹

Renális végpontok az SGLT-2-gátlókkal végzett renális végpontú vizsgálatokban, diabeteses (és nem diabeteses) vesebetegségben

A CVOT és CHF vizsgálatok mellett kifejezetten vesevégpontokra tervezett vizsgálatokat is végeztek. Ezek közé tartozik a CREDENCE vizsgálat, amelybe 4401, T2DM-es beteget vontak be. A primer végpont az összevont vesevégpont mellett a CV

halálozást is tartalmazta, és 30%-kal volt alacsonyabb a kockázata a canagliflozinnal kezeltékben (HR: 0,70 [0,59–0,82]). A tiszta vesevégpont esetén (szérumkreatinin-szint duplázódása, renális halálozás vagy végstádiumú vesebetegség) is jelentős nefroprotektív volt kimutatható (HR: 0,66 [0,53–0,81]), hasonlóan ahhoz, amikor csak a végstádiumú vesebetegség kialakulását (HR: 0,68 [0,54–0,86]) vagy a vesepótló kezelés és renális halálozás együttes végpontját analizálták (HR: 0,72 [0,54–0,97]). Az ún. number needed to treat (NNT) érték, ami azt mutatja meg, hány beteget kell ebben az esetben canagliflozinnal kezelni ahhoz, hogy egy eseményt kivédjünk, 22–43 között volt az egyes renális végpontok esetén, ami nagyon jó értéknek számít.²²

Még a CREDENCE vizsgálatnál is érdekesebb talán a DAPA-CKD és az EMPA-KIDNEY vizsgálat, itt ugyanis diabeteses vesebetegek mellett egyéb etiológiájú vagy nem diabeteses eredetű vesebetegségben szenvedő betegek is bevonásra kerültek. Ezek alapján a vizsgálatok alapján az SGLT-2-gátlóknak tehát nemcsak a diabeteses, hanem a nem diabeteses vesebetegségre kifejtett hatását is tanulmányozhatjuk.

A kettő közül egyelőre a DAPA-CKD vizsgálat eredményei állnak rendelkezésünkre, ebbe a vizsgálatba 4304 olyan beteget vontak be, akinek induló GFR-értéke 25–75 ml/min/1,73 m² és a vizelet albumin/kreatinin hányadosa (urinary albumin/creatinine ratio, uACR) 200–5000 mg/g volt. A főbb kizárási kritériumok közé az 1-es típusú diabetes mellett a policisztás vesebetegség, a lupusz nephropathia és az antineutrofil citoplazmatikus antigén elleni antitesttel asszociált (vagyis ANCA-asszociált) vasculitis tartoztak. A primer végpont itt is egy olyan végpont volt, amely a renális kimenetel mellett a CV halálozást is tartalmazta. Ez a végpont jelentősen ritkábban fordult elő a dapagliflozinnal kezeltékben (HR: 0,61 [0,51–0,72]). A tisztán renális összevont végpont (eGFR 50%-os csökkenése, végstádiumú vesebetegség vagy renális halálozás) kockázata is alacsonyabb volt dapagliflozin mellett (HR: 0,56 [0,45–0,68]). Az eGFR éves csökkenésének mértéke itt is kisebb volt az SGLT-2-gátló mellett, méghozzá 1,92 ml/min/1,73 m²-rel.²³

Mint az összes korábbi vizsgálatban, itt is azt láthatjuk, hogy az SGLT-2-gátló kezelés megkezdését követően az eGFR értéke átmenetileg lecsökken

(ez általában 3–4 ml/min/1,73 m² körüli), azonban ezt követően a GFR-csökkenés lelassul, és a vizsgálatot jobban megtartott vesefunkcióval fejezik be az SGLT-2-gátló ágon lévő betegek.^{12,22,23} A GFR-csökkenés esetén a mélypont a második-negyedik hét környékére tehető, az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az SGLT-2-gátló és a placebo görbéje a 66. hét körül, a DAPA-CKD és a CREDENCE vizsgálatban is kicsivel a 12. hónap után metszi egymást.^{12,22,23} Ez azt jelenti, hogy 1–1,5 évvel a kezelés megkezdése után már jelentkeznek az SGLT-2-gátló előnyei a GFR vonatkozásában is. Az albuminuria esetén a hatás jóval gyorsabban, a CREDENCE vizsgálatban pl. már 6 hónap után jelentkezik.²²

A DAPA-CKD vizsgálat további érdekessége, hogy a protektív hatás nem függött attól, hogy az eGFR értéke 45 ml/min/1,73 m² feletti vagy alatti, hogy a proteinuria súlyosabb vagy enyhébb. Továbbá, a diabeteses vesebetegekhez (HR: 0,64 [0,52–0,79]) képest a nem diabeteses betegek esetén a nefroprotektív hatás (HR: 0,50 [0,35–0,72]) nemhogy nem volt rosszabb, de számszerűen még jobbnak is tűnik. Ez tehát az első olyan dedikált nefrológiai vizsgálat, amely az SGLT-2-gátló dapagliflozin nefroprotektív hatását nem diabeteses betegekben is vizsgálta.²³ A vizsgálat kiinduláskor az alapbetegség vonatkozásában az összes beteg 58,3%-a volt diabeteses nephropathiás, míg 16%-uk ischaemiás/hipertenzív nephropathiában, 6,3%-uk IgA-nephropathiában, 2,7%-uk fokális szegmentális glomerulosclerosisban, 1,6%-uk krónikus pyelonephritisben, 1,2%-uk krónikus intersticiális nephritisben, 5%-uk ismeretlen etiológiájú vesebetegségben, 8,9%-uk egyéb ok miatt kialakult vesebetegségben szenvedett.²⁴ A nagyobb létszámú alapbetegségek vonatkozásában utólagos analízisek vannak folyamatban. Fontos megjegyezni, hogy a fent már említett EMPEROR-Reduced és DAPA-HF vizsgálatokban is jelentős arányban voltak nem diabeteses betegek (50,2%, illetve 58,2%), itt azonban – a vese szempontjából legalábbis – nem kerültek számszerűen külön értékelésre a diabeteses és nem diabeteses betegek.^{20,21}

Az EMPA-KIDNEY vizsgálat még nem zárult le, folyamatban van,¹⁹ a rendelkezésünkre álló adatok szerint 2019. május 15-én randomizálták az első beteget, míg 2021. január 16-án a 5750. beteg randomizálásánál tartottak (<https://www.empakidney.org>). Az EMPA-KIDNEY vizsgálatba is bekerülhetnek

nem diabeteses vesebetegek, valamint itt olyan vesebetegek is, akik esetén a GFR <45 ml/min/1,73 m² az uACR-értékétől függetlenül.¹⁹

Az SGLT-2-gátlók hatása a vesére, hatásmechanizmusuk diabeteses és nem diabeteses vesebetegségben

Az SGLT-2-gátlók hatásmechanizmusának vizsgálata elsősorban akkor kapott nagy lendületet, amikor az első CVOT vizsgálatokban (EMPA-REG, CANVAS) vesevédő hatást mutattak ki. Azonban a kutatások már jóval korábban kezdődtek. Első alkalommal 1835-ben írtak le egy kristályos glikozidot, a phlorizint, amelyet *Laurent-Guillaume de Koninck* és *Jean Servais Stas* az almafa gyökerének kergéből izolált.²⁵ A vegyületnek kezdetben kesernyős íze miatt a kininhez hasonló antipiretikus hatást tulajdonítottak, amely nem igazán igazolódott. *Freiherr Josef von Mering* volt az, aki megfigyelte a phlorizin glucosuriás hatását, az ezáltal kifejtett vércukorcsökkentő hatást, és felvetette, hogy a szer a vesében hathat.²⁵ *Oskar Minkowski* mutatta ki, hogy a phlorizin hatását a vesékben, a pancreastól függetlenül fejtí ki. Állatkísérleteiben a phlorizin pankreatektomizált és egészséges kutyákban is hatékony volt, azonban elvesztette glucosuriás és vércukorcsökkentő hatását, amennyiben nephrectomia is történt. Ezzel sikerült igazolni, hogy a phlorizin hatása a vesék megfelelő működéséhez kötött.²⁵ Az SGLT-2-gátlók hatása vizsgálatának magyar vonzata is van, a szakirodalmat böngészve rábukkanhatunk egy 1994-es Diabetes folyóiratban megjelent közleményre, amelynek szerzői *Körner Anna*, *Ann-Christine Eklof*, *Gianni Celsi* és *Anita Aperia*.²⁶ Cukorbeteg patkányokban magasabb vesevéráramlást, magasabb GFR-értéket és fokozott nátriumreabszorpciót találtak. Ezek a folyamatok fokozott oxigénigénnyel és a nátrium-kálium-ATPáz fokozott aktivitásával jártak együtt, és mozgatórugójuk az SGLT-aktivitás volt. Phlorizinnal, az SGLT-gátlók őseivel mindezek a folyamatok gátolhatók voltak, vagyis kedvezően befolyásolta a vese energetikai állapotát is.²⁶

Az SGLT-2-gátlók vesére gyakorolt hatása akkor került az érdeklődés középpontjába, amikor megjelentek az első, pozitív kimenetű klinikai vizsgálatok. A pontos mechanizmus még mindig aktívan kutatott, azonban döntően preklinikai

vizsgálatok alapján már tudunk olyan tényezőket, amelyek szerepet játszhatnak az SGLT-2-gátlók vesevédő hatásában. Kézenfekvő mechanizmus a glikémiás kontroll javítása, és ezen keresztül védi ki a gyógyszer a vesekárosodást. Ez is valóban szerepet játszik, azonban mind a CVOT vizsgálatok, mind a CHF vagy CKD vizsgálatok kapcsán törekedtek arra, hogy az SGLT-2-gátló ágon és a komparátor ágon hasonló legyen a glikémiás kontroll, ennek alapján a vércukorcsökkentő hatáson túlmenően speciális, a mechanizmusukból eredő többlethatásuk is kell, hogy legyen az SGLT-2-gátlóknak.²⁷ Mind az albuminuriát, mind a GFR értékét előnyösen befolyásolhatja a vérnyomás csökkentése. Az EMPA-REG OUTCOMES vizsgálatban például 2–3 Hgmm körüli különbség volt a szisztolés vérnyomásban, a vizsgálat végén nem volt különbség a diasztolés vérnyomásban a placebo és az aktív kar között.¹¹ A CANVAS vizsgálatban 3,93/1,39 Hgmm, a DECLARE-TIMI vizsgálatban 2,7/0,7 Hgmm volt a vérnyomáskülönbség.^{13,15}

A vérnyomás csökkenéséhez hasonlóan a testsúlycsökkenés is előnyös lehet a vese szempontjából. Az EMRA-REG vizsgálatban 1–2 kg között változott, a CANVAS vizsgálatban 1,6 kg, a DECLARE-TIMI vizsgálatban 1,8 kg volt, a DAPA-HF vizsgálatban 0,87 kg volt a testsúlykülönbség a két kar között az SGLT-2-gátlók javára.^{11,13,14,15,21} A testsúlyváltozás vesére gyakorolt hatását komplikálja, hogy a testsúlycsökkenés részben valóban fogyásból, részben azonban a diuretikus hatás miatt alakul ki.

Ha már szóba került a diuretikus hatás, az SGLT-2-gátlók nevükből adódóan a nátrium reabszorpcióját is gátolják, ennek megfelelően diuretikus hatásúak. Részben ez a hatás is felelős a korábban említett vérnyomáscsökkentésért.²⁸ A diuretikus hatás nem a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) rendszeren keresztül alakul ki, nem kíséri az angiotenzin II és az aldoszteron szintjének változása.²⁷ A diuretikus hatásnak nemcsak a CKD, hanem a CHF megelőzésében is fontos szerepe van.¹⁹

Egy további lehetséges nefroprotektív mechanizmus a húgysavszint befolyásolása. Néhány klinikai vizsgálatban a húgysavszint csökkentése (pl. allopurinollal) a GFR megővését tette lehetővé.²⁸ Az SGLT-2-gátlókkal végzett vizsgálatok uricosuriás hatás volt kimutatható, ezáltal csökkentették a húgysavszintet. A csökkenő húgysavszint pedig hozzájárulhat a vesevédelemhez.²⁸

A talán legfontosabbnak tekintett mechanizmus ma a nefroprotektív hatás hátterében a renális hemodinamika befolyásolása.^{19,27,28,29} A cukorbetegségben hiperfiltráció alakul ki, ennek hátterében részben neurohumorális hatások, eltérések állnak, emiatt nefroprotektívek a RAAS rendszer inhibitorai (pl. ACE-gátlók, aldosteronantagonisták). Egy másik oka a hiperfiltrációnak a tubuloglomeruláris feedback (TGF) károsodása. Cukorbetegségben a hyperglykaemia hatására az SGLT-aktivitás fokozódik, ami fokozott glükóz- és nátriumreabszorpciót eredményez. A fokozott nátriumvisszaszívás a proximális tubulusok nátrium/kálium pumpájának aktivitását fokozza, amely ATP-t használ el, és kimeríti a sejteket. A macula densa magasságában viszont ettől eltérő folyamatok játszódnak le, a fokozott proximális visszaszívás miatt a macula densához már alacsony nátriumtartalmú vizelet jut el. A macula densa sejteiben található NKCC2 típusú nátrium-kálium-klorid transzporter aktivitása így csökken, ami kisebb kloridbeáramlást és kisebb depolarizációt eredményez. Ennek következtében kevesebb ATP áramlik ki a macula densa sejteiből, ebből kevesebb adenosin képződik. Az afferens arteriola simaizomsejtjein lévő adenosin A1 receptorok kevésbé aktiválódnak, ezáltal vazodilatáció jöhet létre. Amennyiben az arteriola efferens tónusa nem változna, önmagában az arteriola afferens dilatációja is fokozná az intraglomeruláris nyomást, ezáltal hiperfiltrációt hoz létre. Ez pedig fokozza az albuminuriát és hosszabb távon túlterheli a vesét, a vesefunkció romlását idézve elő.^{27,28,29,30,31} Ha a folyamatot SGLT-2-gátló adásával megfordítjuk, akkor csökken a proximális tubulusokban a nátriumvisszaszívása, nagyobb nátriumtartalmú vizelet éri el a macula densa sejteit. A macula densa sejteiben aktiválódik a nátrium-kálium-klorid transzporter, klorid áramlik be, depolarizáció jön létre. Ennek következtében ATP kerül ki a sejtekből, ami fokozottan alakul át adenzinná, ez bekötődik az arteriola afferens sejteinek adenosinreceptoraihoz, vazokonstrikciót hoz létre, így csökkentve a hiperfiltrációt, ezzel is csökkentve az albuminuriát és a GFR romlását.³¹ A folyamatnak szerepe lehet a kezdeti, átmeneti GFR-esésben is.³¹

A tubuloglomeruláris feedback befolyásolása mellett hasonlóan fontos jelentőségű lehet a tubulussejtekben kialakuló glükotoxicitásra gyakorolt kedvező hatás is. Az SGLT-2-gátlókról tudjuk, hogy

a sejteket energetikailag tehermentesítik azáltal, hogy a szervezetben felhalmozódó, sokszor zsírok formájában eltárolt energia leadását fokozzák azáltal, hogy a glucosuriát növelik. A szervezet így energiát veszít, ami az elraktározott energia mobilizálásával jár együtt, így pl. a máj elzsírosodását előnyösen befolyásolhatja. Ez a folyamat a vesében még közvetlenebbül érvényesül, hiszen itt található az SGLT-2-gátlók fő hatáshelye. Az SGLT-2-transzporter gátlása révén megakadályozzák ugyanis, hogy az általunk elfogyasztott, majd felszívódott, a véráramba bekerült, nagy mennyiség esetén feleslegben filtrálódó glükóz visszaszívódjon a proximális tubulussejtekbe, így elárastva azokat a nagy mennyiségben már toxikus hatást is kifejteni képes cukorral. A sejtek cukorral való „elárastása” a proximális tubuláris sejteket energetikailag is kimerítheti, tovább károsítva ezek működését. Amennyiben a proximális tubuláris sejteknek nem kell a nagy mennyiségben jelen lévő cukrot visszaszívniuk, a sejtek egyéb működése (pl. kis mólsúlyú fehérjék visszaszívása), a sejtek inzulinérékenysége, redox státuszuk is kedvezőbben alakulhat, csökkenhet az apoptózisuk, ami megint csak hozzájárulhat a hosszabb távon kedvező veseműködéshez.³²

Irodalmi adatok felvetik a ketontestek felszaporodásának, illetve a szöveti oxigenizáció javulásának lehetséges szerepét is a renoprotektív hatásban. Ezek a folyamatok azonban nem tűnnek valószínűnek, tekintve egyrészt, hogy a diabeteses sejtekben a tápanyagok amúgy is túlkínálatban vannak jelen intracellulárisan, másrészt a hipoxia-hipotézist az is cáfolja, hogy az SGLT-2-gátlóval kezelt betegekben a hematokritérték nem csökken (ahogy azt javuló oxigenizáció esetén várnánk), hanem a magasabb EPO-szintek révén inkább nő.³²

Az SGLT-2-gátlók renális hatásaiban újabb adatok alapján szerepet játszhat a nátrium-hidrogén cseretranszporter 3-as típusa (NHE3), amely a tubulussejtek luminális membránjában helyezkedik el, és valószínűleg funkcionálisan kapcsolódik az SGLT-2-hez. Empagliflozin esetében állatkísérletek révén igazolható volt, hogy az SGLT-2-gátló akután a natriuresis mellett fokozott bikarbonát-ürítéshez és magasabb vizelet-pH-hoz vezetett. Ez a hatás nem alakult ki azon állatokban, amelyeknél az NHE-transzportert genetikailag kiűtötték (KO). A folyamat eredményeként a proximális tubulussejtek intracelluláris pH-ja savas irányba tolódik

el, részben ennek következményeként fokozódhat a renális bikarbonátregeneráció és ammóniaképzés. A folyamat végeredményeként az NHE3 hozzájárulhat a natriuresis kialakulásához pl. empagliflozin-kezelés esetén.³³

A vesében található fibroblasztok szerepét is egyre többen felvetik a folyamatban. A normális körülmények között a proximális tubulusok környezetében lévő, eritropoetint (EPO) termelő fibroblasztok cukorbetegségben károsodnak, és a fibrózisért felelős miofibroblasztokká alakulnak át.²⁹ A klinikai vizsgálatokban kimutatható volt, hogy az SGLT-2-gátlók mellett fokozott EPO-termelés és magasabb hematokritérték volt jelen. Ezek a paraméterek a renális hatások mellett a CV protekcióban is szerepet játszhatnak.²⁸

A fenti hatások már rövid távon is befolyásolhatják a köztes végpontokat, így például az albuminuriát, azonban a klinikai vizsgálatok adatai alapján^{15,16,20,21,22,23} a „kemény” vesevégpontokat (renális mortalitás, vesepótló kezelés, tartós GFR-csökkenés) is képesek javítani. Nem ismert, hogy mi is állhat a korán kialakuló renális SGLT-2-hatás hátterében, ahogy az sem teljesen feltárt, hogy a kardiovaszkuláris hatások esetén megfigyelhető korai túlélési görbe szétválásnak mi a pontos oka. Felmerül, hogy közvetlen hemodinamikai hatások és nem antiatherosclerotikus hatások állnának a korai hatás hátterében a CVOT vizsgálatokban. Hasonlóan itt is elképzelhető, hogy a közvetlen tubuloprotektív hatás, a hemodinamikai hatások (pl. tubuloglomeruláris feedback helyreállítása) felelősek az SGLT-2-gátlók korai hatásáért. Az összetett vesevégpontokon belül a GFR-csökkenésre kifejtett hatás volt a legkifejezettebb, a végstádiumú vesebetegség kialakulása vonatkozásában a határ kevésbé volt kifejezett, így például a DAPA-CKD esetében a HR-értékek a következő módon alakultak: legalább 50%-os GFR-csökkenés: 0,53, dialízis szükségessége: 0,66, tartósan 15 alatti GFR: 0,67.²³ A CREDENCE vizsgálat esetében az előbbi végpontra a HR 0,60, utóbbira 0,74 volt.²²

A diabeteses vesebetegség szerepe az új irányelvekben a klinikai vizsgálatok tükrében

Az SGLT-2-gátlók nefroprotektív szerepe felértékelődött, hiszen a RAAS-gátlók után végre egy újabb

csoport került a diabetológusok-nefroológusok fegyvertárába, amivel a CKD lassítható. Sőt, az eddigi adatok alapján nem diabeteses vesebetegségben is hatékony lehet az SGLT-2-gátló kezelés. A folyamat jelentőségét felismerve, a szakmai társaságok beépítették az SGLT-2-gátlókat a szakmai irányelvekbe is a megfelelő helyen. Így például az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös 2019-es állásfoglalásában elsődleges mérlegelési szempontként említi a CKD-t az atherosclerotikus betegség és a szív-elégtelenség mellett az antidiabetikumválasztásnál. Eszerint, amennyiben CKD (vagy HF) dominál, akkor előnyben részesítendő az olyan SGLT-2-gátló, aminek CVOT vizsgálatban kimutatott nefroprotektív hatása van. Amennyiben az SGLT-2-gátló nem adható vagy nem tolerálja a beteg, előnyös CV hatású GLP-1-receptoragonista választandó.³⁴

Az ADA 2021-es ajánlása alapján CKD jelenléte esetén olyan SGLT-2-gátló perferálandó, amelynek primer renális végpontú vizsgálatban van kimutatott nefroprotektív hatása. Másodvonalon adható olyan SGLT-2-gátló, aminek igazolt CV védőhatása van, vagy SGLT-2-gátló kontraindikáció/intolerancia esetén olyan GLP-1-receptoragonista, aminek igazolt CV védőhatása van.³⁵

A 2019-es európai ajánlásban, amelyet az Európai Kardiológus Társaság (ESC) és az EASD tett közzé, az új megállapítások közé sorolja, hogy SGLT-2-gátlók javasoltak a diabeteses vesebetegség progressziójának lassítására.³³ A GLP-1-receptoragonisták közül a lira- és szema-glutid esetén említi meg a nefroprotektív hatást, alacsonyabb szintű evidenciával.³⁶

A Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ajánlás alapján T2DM és CKD együttes jelenléte esetén az életmódi kezelés (fizikai aktivitás, megfelelő táplálkozás és testsúlycsökkentés) mellett a javasolt első vonalbeli kezelés metformin és SGLT-2-gátló (30 ml/min/1,73 m² feletti GFR esetén) kombinációja lenne. Amennyiben a glikémiás kontroll elérése érdekében további antidiabetikumra van szükség, akkor preferált a GLP-1-receptoragonista, illetve komorbid állapotok, anyagi lehetőségek stb. figyelembevételével egyéb antidiabetikumok adása.³⁷

Az Európai Vese-társaság (ERA-EDTA) ajánlása alapján CKD-ban szenvedő T2DM beteg esetén, ha nem megfelelő a glikémiás kontroll, akkor kardio- és

nefroprotektív hatású SGLT-2-gátlót kell választanunk. Amennyiben a HbA_{1c} értéke még így is magas, avagy az SGLT-2-gátló kontraindikált vagy a beteg nem tolerálja, akkor használunk kardio- és nefroprotektív hatású GLP-1-receptoragonistát. Az ajánlás még ennél is radikálisabban fogalmaz, ugyanis abban az esetben, ha ugyan célértéken van a beteg, de CKD-ban szenved, és nem szed SGLT-2-gátlót, akkor a jól kontrollált anyagcserétől függetlenül is megfontolandónak tartja az egyik antidiabetikum SGLT-2-gátlóra való cseréjét.³⁸

A 2020-ban megjelent MDT ajánlásban is fontos mérlegelési körülmény a krónikus vesebetegség jelenléte az antidiabetikumválasztásnál. Akár frissen diagnosztizált cukorbetegség, akár már kezelt cukorbetegség esetén a kezelési algoritmus korai lépésében (az ajánlás 2. és 3. ábrája) mérlegelendő körülmények között szerepel a vesefunkció és a CKD jelenléte. Az antidiabetikumok komorbiditások szerinti választási lehetőségeit bemutató táblázat a társbetegségek (így krónikus vesebetegség) jelentetékének mérlegelésével metformin mellett vagy SGLT-2-gátlót, vagy GLP-1-receptoragonistát javasol a kezelés kiegészítésére. Az ajánlásban két folyamatára szerepel, amely az újonnan felfedezett vagy már ismert, metforminnal kezelt diabeteses betegek esetén, illetve a már valamilyen egyéb antidiabetikummal kezelt cukorbeteg esetében mutatja be a javasolt antidiabetikumválasztást abban az esetben, ha CKD ismert betegünkél. Az első táblázat alapján önmagában vagy metformin mellé elsősorban SGLT-2-gátló indítása javasolt diabeteses CKD-s betegben, a második táblázat alapján igazolt vesevédő hatású SGLT-2-gátlóra való váltás szükséges a CKD progressziójának lassítása céljából.¹⁴ Az ajánlás emellett egy táblázatban bemutatja, meddig, illetve milyen dózisban adhatóak az egyes antidiabetikumok, amennyiben a vesefunkció romlik.¹⁴

A jelenlegi alkalmazási előiratok nem teszik lehetővé SGLT-2-gátló gyógyszer adását súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek. A DAPA-CKD eredményei hatására ez a közeljövőben várhatóan változhat, legalábbis a dapagliflozin vonatkozásában. Az EMPA-KIDNEY vizsgálat eredményeire még várnunk kell, így nem tudjuk, milyen hatással lesz ez az empagliflozin alkalmazhatóságára beszűkült vesefunkciójú betegek esetén, és ez hogyan jelenik majd meg a szakmai ajánlásokban.

Következtetések

Az SGLT-2-gátlók egy jelentős része igazolt CV protektív hatással rendelkezik, emellett a cana-, a dapa- és az empagliflozin esetében CVOT vizsgálatokból származó adatok vesevédő hatást igazolnak. Emellett szívelégtelenség vizsgálatára tervezett vizsgálatokból is vannak kedvező, nefroprotektív adatok egyes SGLT-2-gátlókkal kapcsolatban. Sőt, már vannak adatok – eddig dapagliflozin vonatkozásában – arra vonatkozóan is, hogy nem diabeteses vesebetegség esetén is jelen van az előnyös renális hatás.

Az SGLT-2-gátlók vesevédő hatása komplex, biztosan fontos szerepe van a glikémiás hatásnak, a testsúlycsökkentésnek, a vérnyomás- és testsúlycsökkentő hatásnak, a diuretikus hatásnak (talán részben az NHE3-on keresztül is), az antifibrotikus hatásnak, az EPO-nak, de mindenekelőtt a tubulusokban kifejtett direkt protektív hatásnak és a tubuloglomeruláris feedback helyreállításának. Ezek a hatások klinikailag RAAS-gátlók adása mellett is érvényesülnek, így a két gyógyszerhatástani csoport jól ki tudja egészíteni egymást. Ráadásul a kardiorenális mechanizmusok révén a vesevédő hatás hozzájárul a CV kockázat csökkentéséhez is.^{14,34,35,36,37,38}

Irodalom

1. Eckardt K-U, Coresh J, Johnson RJ, Köttgen A, Levin A: Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382: 158-169. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al.: US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(3 Suppl 1): A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002
3. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
4. Santoro A, Mandreoli M: Chronic renal disease and risk of cardiovascular morbidity-mortality. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39: 142-146. DOI: 10.1159/000355789
5. Lawrence WT, Ordonez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS: CKD and the risk of incident cancer. *JASN* 2014; 25(10): 2327-2334. DOI: 10.1681/ASN.2013060604
6. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al.: Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012; 308(22): 2349-2360. DOI: 10.1001/jama.2012.16817

7. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014; 85: 49-61. DOI: 10.1038/ki.2013.444
8. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR: Diabetic kidney disease. Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(12): 2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116
9. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC: Diabetic kidney disease: challenges, advances, and opportunities. *Kidney Dis* 2020; 6: 215-225. DOI: 10.1159/000506634
10. Anders H-J, Huber TB, Isermann B, Schiffer M: CKD in diabetes: diabetic kidney disease vs. nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 361-377. DOI: 10.1038/s41581-018-0001-y
11. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
12. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
13. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
14. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus körismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, irta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. DOI: 10.24121/dh.2020.14
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
16. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
17. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.: Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967
18. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al.: Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1237-1250. DOI: 10.1111/dom.13648
19. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al.: The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11(6): 749-761. DOI: 10.1093/ckj/sfy090
20. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2020; 380: 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
23. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
24. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, et al.: The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1700-1711. DOI: 10.1093/ndt/gfaa234
25. Jörgens V: The roots of SGLT inhibition: Laurent-Guillaume de Koninck, Jean Servais Stas and Freiherr Josef von Mering. *Acta Diabetol* 2019; 56(1): 29-31. DOI: 10.1007/s00592-018-1206-z
26. Körner A, Eklof A-C, Celsi G, Aperia A: Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications. *Diabetes* 1994; 43: 629-633. DOI: 10.2337/diab.43.5.629
27. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R: SGLT2 Inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 2): S165-S171. DOI: 10.2337/dcS15-3006
28. Gilbert RE: Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 2013; 86: 693-700. DOI: 10.1038/ki.2013.451
29. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Cardona-Blanco MX, Leal-Martínez V, Abuabara E, et al.: SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol* 2020; 4: 044-055. DOI: 10.29328/journal.jcn.1001058
30. Fernandez-Fernandez B, Sarafidis P, Kanbay M, et al.: SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin Kidney J* 2020; 13(5): 728-733. DOI: 10.1093/ckj/sfaa198
31. Vallon V, Thompson SC: The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 317-336. DOI: 10.1038/s41581-020-0256-y
32. Wittmann I: A nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók hatásmechanizmusa. Mit tudunk ma? *Metabolizmus* 2021; XXII. Budapest Diabetes Szimpózium Különszám.
33. Onishi A, Fu Y, Patel R, et al.: A role for tubular Na/H exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 319: F712-F728. DOI: 10.1152/ajprenal.00264.2020
34. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al.: 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63(2): 221-228. DOI: 10.1007/s00125-019-05039-w
35. American Diabetes Association: 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(S1): S111-S124. DOI: 10.2337/dc21-S009
36. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; 41(2): 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
37. deBoer IH, Caramori ML, Chan JCV, et al.: Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int* 2020; 98: 839-848. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.024
38. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al.: SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 208-230. DOI: 10.1093/ndt/gfy407
39. Tuttle KR, Brosius FC, Cavender MA, et al.: SGLT2 Inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(1): 94-109. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.08.003