

Skoré použitie SGLT2-inhibítorov v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Early use of SGLT2-inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

Súhrn

Diabetes mellitus 2. typu je v dôsledku rozvinutých chronických komplikácií asociovaný so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení a mortality. Pacienti sú ohrození nielen dôsledkami aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení, srdcovým zlyhávaním nezávisle od koronárnej choroby srdca, ale aj poškodením obličiek. Samotná úprava hyperglykémie neznižuje kardiovaskulárne riziko. Antidiabetická liečba by mala byť nielen kardiovaskulárne bezpečná, ale mala by tiež znižovať kardiovaskulárne riziko. Inhibítory sodíkovo-glukózových transportérov 2 (SGLT2i) preukázali zníženie kardiovaskulárnej mortality, výskytu srdcového zlyhávania a oddialenie/spomalenie obličkového ochorenia, nezávisle od glukózu znižujúceho efektu aj u pacientov s kardiovaskulárnym rizikom aj bez potvrdeného kardiovaskulárneho ochorenia, preto môžu byť vhodnou voľbou pri skorom manažmente kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová: antidiabetická liečba – diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – chronické ochorenie obličiek (CKD) – inhibítory sodíkovo-glukózových kotransportérov 2 (SGLT2i) – kardiovaskulárne ochorenie (KVO)

Summary

Type 2 diabetes mellitus is associated with an increased risk of cardiovascular disease and mortality due to the chronic complications developed. Patients are at risk not only for the consequences of atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure independent of coronary heart disease but also for kidney damage. Adjustment of hyperglycemia alone does not reduce cardiovascular risk. Antidiabetic treatment should not only be cardiovascularly safe but should also reduce cardiovascular risk. Sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) have been shown to reduce cardiovascular mortality, the incidence of heart failure and delay/slow renal disease, independent of glucose-lowering effect, even in patients with and without confirmed cardiovascular risk and therefore may be an appropriate choice in the early management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus 2. Early use of SGLT2i in the management of type 2 diabetes mellitus.

Key words: antidiabetic treatment – cardiovascular disease (CVD) – chronic kidney disease (CKD) – diabetes mellitus type 2 – sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i)

✉ **doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.** | ingrid.dravecka@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 4. 4. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 19. 4. 2024

Diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárne riziko/ochorenie

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je závažným rizikovým faktorom srdcového zlyhávania (SZ) aj terminálneho zlyhania obličiek (ESKD – End Stage Kidney Disease) a je spúšťačom tzv. **kardiorenálneho konti-**

nua. Diabetes môže ohroziť srdce viacerými mechanizmami. Diabetická makroangiopatia vedie ku koronárnej chorobe srdca, ischémii myokardu, ischemickej kardiomyopatii s poškodením štruktúr, funkcie a metabolizmu myokardu, čo vedie k rozvoju SZ [1]. Srdcové zlyhávania je terminálny stav väčšiny ochorení

srdca. Takmer 50 % pacientov zomiera do 5 rokov od stanovenia diagnózy. U pacientov s DM2T je SZ druhé najčastejšie kardiovaskulárne ochorenie (KVO) po aterosklerotickom KVO (ASKVO) [2].

Diabetes mellitus 2. typu a renálne riziko/ochorenie

Diabetes významne prispieva aj k rozvoju nefropatie, ktorá predstavuje 30–50 % všetkých príčin chronického ochorenia obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease). Na subklinickej úrovni začína ako mikroalbuminúria s postupným prechodom do CKD [1]. CKD je často asociované s rozvojom SZ, pričom u 50 % pacientov sa rozvinie aj kardiovaskulárne ochorenie (KVO) [2]. KVO sú najčastejšou príčinou mortality u pacientov s CKD. Štúdie SAVOR-TIMI 53 a DECLARE-TIMI 58 potvrdili, že abnormálna odhadovaná glomerulová filtrácia (eGF < 60 ml/min) a pomer albumínu/kreatinínu v moči (UACR > 30 mg/g) sú 2–5-násobnými nezávislými rizikovými prediktormi SZ pri DM2T [3]. Srdcové zlyhávanie sa často vyskytuje u pacientov s CKD v dôsledku vysokej prevalecie hypertenzie a DM2T, ktoré spolu s ASKVO, poruchou homeostázy sodíka a vody vedú k rozvoju hypertrofiie srdca a ciev a ischemii myokardu, čo nakoniec vyústí do systolickej a diastolickej dysfunkcie. SZ skraca dĺžku života u pacientov s CKD, preto je jeho prevencia a liečba prioritou [4].

Medzi kardiovaskulárnym (KV) systémom a obličkami je vzájomný vzťah. Oba systémy sú prepojené cez renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), sympatický nervový systém, natriuretické peptidy a vazopresín v zdraví aj v chorobe. Akútna alebo chronická dysfunkcia jedného orgánu môže vyvolať akútnu alebo chronickú dysfunkciu druhého [5].

Vyšetrenie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Tak ako jedinci s DM2T majú vyššie riziko KVO a SZ, tak aj pacienti s KVO majú často nediodagnostikovaný DM2T. Súčasny výskyt DM a KVO, hlavne v mladom veku, výrazne ovplyvňuje prognózu pacienta. Preto podľa odporúčaní ESC (European Society of Cardiology) u pacientov s KVO treba aktívne vyhľadávať DM2T a u diabetikov pátrať po kardiovaskulárnom riziku (KVR), prípadne KVO alebo obličkovom ochorení [6].

ESC odporúča vyšetriť rodinnú a osobnú anamnézu, laboratórne a diagnostické testy, prítomnosť ASKVO alebo poškodenie cieľových orgánov, ktoré je definované ako:

- eGF < 45 ml/min/1,73 m² bez ohľadu na albuminúriu, alebo
- eGF 45–59 ml/min/1,73 m² a mikroalbuminúria (UACR 30–300 mg/g, štádium A2) alebo

Tab. 1 | Kategórie kardiovaskulárneho rizika pri diabetes mellitus 2. typu. Upravené podľa [6]

veľmi vysoké KV-riziko	pacienti s DM2T s: <ul style="list-style-type: none"> ■ klinicky stanoveným ASKVO, resp. ■ ťažkým TOD, resp. ■ 10-ročným rizikom KVO ≥ 20 % pri použití SCORE2-Diabetes
vysoké KV-riziko	pacienti s DM2T, ktorí nespĺňajú kritériá veľmi vysokého rizika a: <ul style="list-style-type: none"> ■ 10-ročné riziko KVO 10 až < 20 % pri použití SCORE2-Diabetes
stredné KV-riziko	pacienti s DM2T, ktorí nespĺňajú kritériá veľmi vysokého rizika a: <ul style="list-style-type: none"> ■ 10-ročné riziko KVO 5 až < 10 % pri použití SCORE2-Diabetes
nízke KV-riziko	pacienti s DM2T, ktorí nespĺňajú kritériá veľmi vysokého rizika a: <ul style="list-style-type: none"> ■ 10-ročné riziko KVO < 5 % pri použití SCORE2-Diabetes

Ťažké TOD je definované ako eGFR < 45 ml/min/1,73 m² bez ohľadu na albuminúriu; alebo eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² a mikroalbuminúria (UACR 30–300 mg/g; štádium A2); alebo proteinúria (UACR < 300 mg/g; štádium A3); alebo prítomnosť mikrovaskulárneho ochorenia aspoň na 3 rôznych miestach, napr. mikroalbuminúria (štádium A2) plus retinopatia plus neuropatia [12–14].

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie **KV** – kardiovaskulárne **KVO** – kardiovaskulárne ochorenia **eGFR** – odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie/Estimated Glomerular Filtration Rate **SCORE2-Diabetes** – 10-ročné skóre rizika KVO špecifické pre diabetes 2. typu; **DM2T** – diabetes mellitus 2. typu **TOD** – poškodenie cieľového orgánu/Target Organ Damage **UACR** – pomer albumínu a kreatinínu v moči/urine albumin-creatinine ratio

- proteinúria (UACR > 300 mg/g, štádium A3) *alebo*
- prítomnosť mikrovaskulárneho ochorenia aspoň v 3 orgánoch: (mikroalbuminúria + retinopatia + neuropatia) [6].

Kategórie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Jedinci s DM2T by mali byť následne kategorizovaní do rôznych rizikových kategórií na základe uvedených kritérií uvedených v tab. 1.

Odhadované 10-ročné riziko kardiovaskulárneho ochorenia

U pacientov vo veku nad 40 rokov bez ASKVO alebo poškodenia cieľových orgánov ESC odporúča vyšetrenie odhadovaného 10-ročného rizika KVO vypočítaného na základe algoritmu SCORE2-Diabetes, ktoré zahŕňa rizikové faktory (fajčenie, vysoké hodnoty systolické krvného tlaku, celkového a HDL-cholesterolu), informácie o diabete (vek v čase diagnózy, hodnota HbA_{1c} a eGF) stratifikované podľa krajiny [6], schéma 1. Nová kalkulačka adaptovaná pre európsku populáciu pacientov s DM2T SCORE2-Diabetes je dostupná na webovej stránke <<https://u-prevent.com/calculators>>. Takisto je možné stiahnuť aplikáciu do mobilného telefónu.

Manažment kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Odporúčania ESC pre manažment KVO u pacientov s DM2T z roku 2023 (2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with

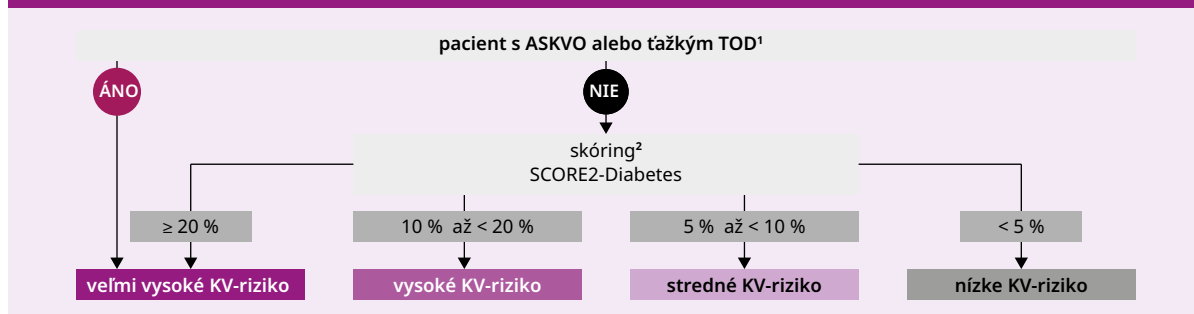
diabetes, ESC Clinical Practice Guidelines) sú určené na usmernenie prevencie a manažmentu prejavov KVO u pacientov s DM2T. V rámci primárnej prevencie sa hodnotí KVR na základe SCORE-2 Diabetes – stratifikácia KVR. Smernice odporúčajú liečbu na ochranu srdca podľa toho, či pacient má DM2T, ASKVO, SZ a/alebo CKD. Tieto lieky sa pridávajú k existujúcim liečebným postupom bez ohľadu na kontrolu glykémie alebo zníženie glykémie pri liečbe DM [6], schéma 2.

- Pacient s DM2T a ASKVO – odporúčajú sa GLP1-RA aj SGLT2i s preukázaným KV-prínosom na zníženie KVR.
- Pacient s DM2T a SZ – odporúčajú sa SGLT2i s preukázaným KV-prínosom na zníženie počtu hospitalizácií v dôsledku zhoršenia SZ bez ohľadu na typ SZ.
- Pacient s DM2T a CKD – odporúčajú sa SGLT2i na zníženie rizika SZ a zlyhania obličiek. Na ďalšie zníženie rizika sa odporúča aj finerenón v prípade, že pacient má CKD [6].

Zníženie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu: ciele a liečba

Na základe dôkazov z veľkých CVOT (Cardiovascular Outcome Trial) poskytujú súčasne smernice jasné odporúčania ako znížiť KVR u pacientov s DM2T a ako liečiť pacientov s DM2T a klinickými prejavmi KVO a CKD. Liečba má byť zameraná na zníženie KVR podľa SCORE2-Diabetes. Okrem ovplyvnenia rizikových faktorov ako zmena životného štýlu, redukcia hmotnosti, fyzická aktivita a stop fajčenie, sa odporúča medikamentózna liečba, ktorá v rámci primárnej prevencie znižuje riziko KVO, SZ, CKD a smrti [6].

Schéma 1 | Kategórie KV-rizika na základe SCORE2-Diabetes. Upravené podľa [15]



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie KV – kardiovaskulárne KVO – kardiovaskulárne ochorenia eGFR – odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie/Estimated Glomerular Filtration Rate TOD – poškodenie cieľového orgánu/Target Organ Damage UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči/urine albumin-creatinine ratio

¹Ťažké TOD definované ako eGFR < 45 ml/min/1,73 m² bez ohľadu na albuminúriu; alebo eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² a mikroalbuminúria (UACR 30–300 mg/g; štádium A2); alebo proteinúria (UACR < 300 mg/g; štádium A3); alebo prítomnosť mikrovaskulárneho ochorenia aspoň na 3 rôznych miestach, napr. mikroalbuminúria (štádium A2) plus retinopatia plus neuropatia [12–14].

²Navrhované prahové hodnoty (10-ročné riziko KVO) nie sú definitívne, ale skôr navrhnuté tak, aby podnietili rozhovory s pacientmi o spoločnom rozhodovaní o intenzite liečby, ako aj o ďalších intervenciách. SCORE2-Diabetes sa týka pacientov vo veku ≥ 40 rokov.

Inhibítory sodíkovo-glukózových transportérov 2 (SGLT2i) boli študované u pacientov v rôznych štádiách KV-kontinua s potvrdenou konzistentnej redukcii rizika SZ [1]. Medzi predpokladané účinky SGLT2i s KV-benefitom patria natriuretický a osmotický účinok, ktoré znižujú preload a afterload pri SZ, znižujú krvný tlak, upravujú metabolizmus srdca, chránia pred remodeláciou srdca a zvyšujú hladinu erythropoetínu, ktorý následne upravuje oxygenáciu srdcového svalu [2].

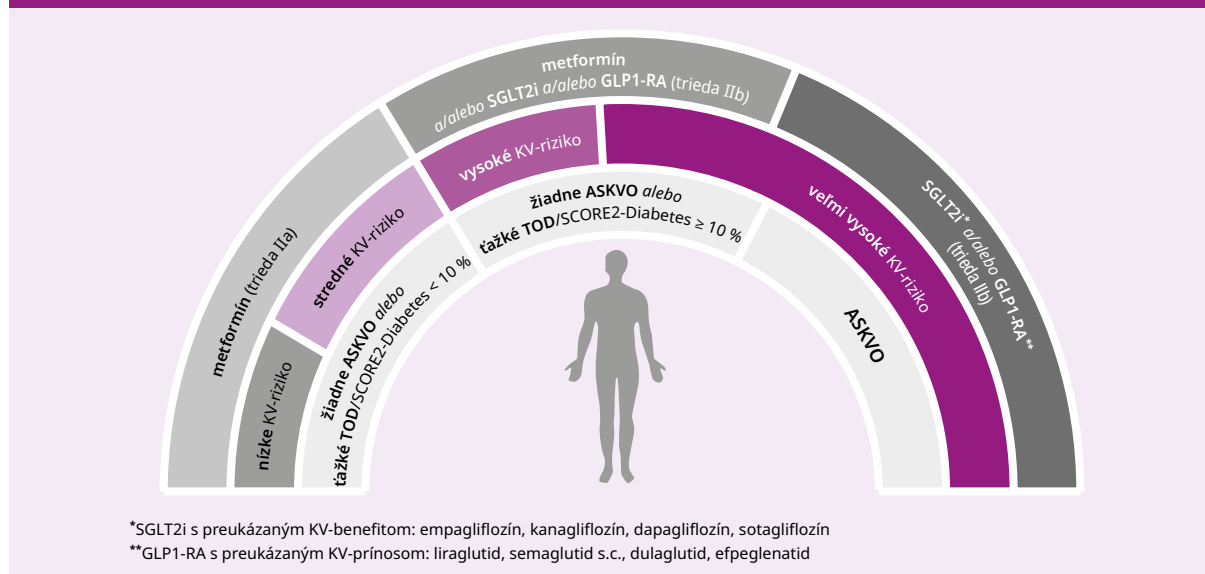
SGLT2i na primárnu prevenciu srdcového zlyhávania u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

Po štúdiách KV-bezpečnosti SGLT2i sa náhodne ukázalo, že tieto lieky spôsobujú zníženie príhod SZ u pacientov s DM2T, čo bolo zistenie, ktoré bolo nezávislé od ich účinku na zníženie glukózy. Prehľad štúdií s podávaním SGLT2i zameraných na **primárnu prevenciu SZ** u pacientov s DM2T potvrdil redukcii výskytu SZ nezávisle od glukózu znižujúceho účinku, mierny pokles incidencie MACE (Major Adverse Cardiac Events), avšak ich najvýraznejší efekt je na redukcii incidencie SZ. Aj keď väčšina pacientov nemala v anamnéze SZ, prejavil sa benefit z primárnej prevencie [2]. Tieto zistenia boli ďalej potvrdené v metaanalýze autorov Kaze et al, ktorá na základe údajov zo štúdií s SGLT2i zameraných na zistenie ovplyvnenia kardiovaskulárnych a renálnych parametrov po-

tvrdila zníženie rizika MACE o 17 % a hospitalizácií pre SZ o 38 % [7]. SGLT2i zohrávajú dôležitú úlohu v primárnej prevencii SZ aj u pacientov bez preexistujúceho KVO. Prvýkrát to bolo potvrdené v štúdií DECLARE TIMI 58, v ktorej väčšina pacientov bola bez prítomného KVO, ale s rizikovými KV-faktormi. Avšak štúdia nepotvrdila signifikantnú redukcii MACE. Toto zistenie by mohlo naznačovať, že SGLT2i sú účinnejšie v prevencii MACE u jedincov s vyšším rizikom KVO alebo s predchádzajúcimi KV-príhodami. Údaje zo štúdií CREDESCENCE, DAPA-CKD a SCORED ďalej podporili tento dôkaz prevencie SZ u pacientov bez KVO, keďže do štúdií bolo zaradené aj významné percento ľudí bez KVO. Ide o dôležité zistenie, pretože u diabetikov je zvýšené riziko vzniku SZ aj bez preukázaného KVO [8]. Systematická metaanalýza programov EMPAREG-OUTCOME, CANVAS a DECLARE TIMI 58 potvrdila 31 % redukcii hospitalizácií pre SZ nezávisle od prítomnosti AS KVO. SGLT2i taktiež signifikantne znížili riziko hospitalizácií pre SZ aj u pacientov s ASKVO. Riziko hospitalizácií bolo redukované o 29 % u pacientov s preexistujúcim SZ a o 21 % bez anamnézy SZ [8]. Veľkosť účinku na zníženie hospitalizácií pre SZ bola neočakávaným, ale vítaným objavom, pretože žiadne predchádzajúce CVOT antidiabetického lieku nepreukázali zníženie výskytu hospitalizácií pre SZ.

Aj štúdie s SGLT2i zamerané na renálne parametre konzistentne potvrdili redukcii hospitalizácií pre SZ bez zhoršenia renálnych funkcií. Údaje z týchto štúdií

Schéma. 2 | Antidiabetická liečba u pacientov s DM2T na zníženie KV-rizika na základe prítomnosti ASKVO/poškodenia cieľových orgánov a odhadu 10-ročného rizika KVO prostredníctvom SCORE2-Diabetes. Upravené podľa [6]



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie GLP1-RA – receptorové agonisty pre GLP1 KV – kardiovaskulárne KVO – kardiovaskulárne ochorenia SGLT2i – inhibítory SGLT2 TOD – poškodenie cieľového orgánu/Target Organ Damage

ukazujú vzťah medzi východiskovou renálnou funkciou a poklesom hospitalizácií pre SZ. Podávanie SGLT2i viedlo k väčšiemu zníženiu rizika hospitalizácií pre SZ u pacientov s horšou východiskovou funkciou obličiek, a to bez jej ďalšieho zhoršenia pri užívaní SGLT2i. Naopak, SGLT2i redukovali kompozitný renálny cieľ, čo je dôležité, lebo riziko SZ rastie s poklesom obličkových parametrov. Iba štúdia EMPA-KIDNEY nepotvrdila signifikantný benefit pri prevencii hospitalizácií pre SZ, čo sa vysvetlilo nižším výskytom KV-udalostí [9]. Podľa záverov štúdie DAPA-CKD dapagliflozín zmiernil pokles funkcie obličiek u pacientov s DM2T s vysokým KVR vrátane pacientov s nízkym rizikom CKD, čo naznačuje úlohu dapagliflozínu vočasnej prevencii diabetickej choroby obličiek [10].

Medzinárodné odporúčania navrhujú podávať SGLT2i u pacientov s DM2T a potvrdeným ASKVO pri sekundárnej prevencii alebo pri primárnej prevencii KVO u vysokorizikových pacientov s viacerými rizikovými faktormi (MRF – Multiple Risk Factors) pre ASKVO. Analýza štúdie DECLARE TIMI 58 poukazuje na benefit kardiovaskulárnych, obličkových a metabolických účinkov dapagliflozínu aj u pacientov s MRF. U pacientov s MRF dapagliflozín znížil KVR, smrť alebo hospitalizácie pre SZ (pomer rizika [HR] 0,84) a renálny špecifický výsledok, pričom výsledky sa nelíšili od pacientov s ASKVO. Po 48 mesiacoch boli hodnoty HbA_{1c}, telesnej hmotnosti, systolického krvného tlaku aj UACR nižšie a eGF bola vyššia pri podávaní dapagliflozínu v porovnaní s placebom [11]. Tieto analýzy podporujú prínos dapagliflozínu v primárnej prevencii KVO v širokej populácii.

Na základe dostupných dát sú SGLT2i schopné predchádzať, odďaľovať a redukovat' riziko hospitalizácií pre SZ v rôznych štádiách KV-kontinua, pričom tento efekt je nezávislý od funkcie obličiek a albuminúrie. Naopak, redukcia MACE bola mierna a nekonzistentná v jednotlivých štádiách. SGLT2i môžu oddialiť alebo predchádzať poklesu obličkových funkcií v rôznych štádiách nefropatie, napriek celým spektrom eGF, a dokonca nezávisle od prítomnosti DM2T. Výsledky štúdií hovoria, že SGLT2i môžu viesť k regresii skorých markerov dysfunkcie ako albuminúria. Nefroprotektia je kombinovaná so signifikantnou redukcii KV-udalostí (obzvlášť SZ), ktoré je nezávislé od vstupných obličkových funkcií [1].

Záver

Kardiorenálne benefity SGLT2i vysvetľuje viac ako 20 hypotetických patofyziologických mechanizmov. Nie je pravdepodobné, že by kardiorenálne benefity SGLT2i boli vysvetlené hypoglykemizujúcim účinkom, keďže štúdie potvrdili, že tieto priaznivé účinky sa vyskytujú

nezávisle od DM2T a HbA_{1c}. Tieto benefity pretrvávajú aj pri nižších parametroch obličkových funkcií. Jedným z mechanizmov môže byť priaznivý hemodynamický vplyv vzhľadom na mierne diuretický účinok SGLT2i. Ďalším vysvetlením je metabolická hypotéza s navodením mierne ketotického metabolizmu, čo môže byť asociované s energetickou výhodou pri metabolizme myokardiálnych buniek. Podľa novších údajov ketonémia navodená SGLT2i nie je zdrojom efektívneho paliva, ale miesto toho markerom efektu napodobňujúceho hladovanie. To indukuje aktiváciu SIRT-1 a AMPK-sig-nálovú cestu, ktorá redukuje oxidatívny stres, upravuje mitochondriálnu štruktúru a funkciu, suprimuje zápal a podporuje kontraktilitu myokardu, čo by vysvetľovalo kardiovaskulárne aj renálne benefity. Novšie štúdie hovoria aj o pleiotropných mechanizmoch, ktorými SGLT2i môžu upraviť štruktúru myokardu a indukovať reverznú remodeláciu srdca redukciiu masy a rozmerov ľavej komory a upraviť diastolickú dysfunkciu. Hlavný mechanizmus vysvetľujúci nefroprotektivitú je zvýšená tubulo-glomerulová spätná väzba v dôsledku zvýšeného prísunu sodíka do macula densa, čo následne vedie k vazokonstrikcii aferentnej artérie. To vysvetľuje dočasný pokles eGF pri iniciácii liečby SGLT2i. Keďže KV-systém a obličky sú navzájom prepojené, predpokladá sa, že SGLT2i v obličkách pôsobia inhibíciu sympatického nervového systému, čo je dôležitý faktor v patogenéze SZ a ochorenia obličiek. Ďalším vysvetlením je zvýšená produkcia erythropoetínu a zvýšenie hematokritu pri podávaní SGLT2i. Predpokladá sa, že zvýšený hematokrit sa podieľa na znížení mortality pozorovanej pri užívaní SGLT2i [1].

Na základe dostupných dát sú SGLT2i schopné predchádzať, odďaľovať a redukovat' riziko hospitalizácií pre SZ aj v skorých štádiách KV-kontinua u pacientov s DM2T. U pacientov iba s rizikovými faktormi KVO (MRF) dapagliflozín znížil KVR, smrť alebo hospitalizácie pre SZ a renálny špecifický výsledok, pričom výsledky sa nelíšili od pacientov s ASKVO. Potreba rýchlej akcie je teraz naliehavšia ako kedykoľvek predtým. Lepším pochopením prepojení medzi kardiorenálnymi ochoreniami, skorším skríningom a rýchlou intervenciou môžeme zlepšiť výsledky diabetickej choroby pacientov a v konečnom dôsledku zachrániť životy.

Literatúra

1. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I et al. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(9): 1352-1360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab034>>.
2. Wahinya M, Khan Z. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitor Therapy for the Primary and Secondary Prevention of Heart Failure in Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus* 2023; 15(4): e37388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.37388>>.

3. Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM et al. Heart failure risk stratification and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 140(19): 1569–1577. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042685>](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042685).
4. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9(11): 807–820. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.017>](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.017).
5. Ronco C, McCullough PA, Anker SD et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2010; 165: 54–67. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000313745>](https://doi.org/10.1159/000313745).
6. Marx N, Federici M, Schütt K et al. [ESC Scientific Document Group]. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44(39): 4043–4140. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192).
7. Kaze AD, Zhuo M, Kim SC et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 47. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01476-x>](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01476-x).
8. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(6): 671–680. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968>](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968).
9. 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(5): 1237–1250. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13648>](https://doi.org/10.1111/dom.13648).
10. Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care* 2022; 45(10): 2350–2359. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-0382>](https://doi.org/10.2337/dc22-0382).
11. Kam-Tao Li P, Garcia-Garcia G, Lui SF et al. Health for Everyone Everywhere, from Prevention to Detection and Equitable Access to Care. *Iran J Kidney Dis* 2020; 14(2): 69–80.
12. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9854): 1662–1673. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6>](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6).
13. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(7): 588–597. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2>](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2).
14. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group]. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022; 102(Suppl 5): S1–S127. Dostupné z DOI: [Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>](https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008).