

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

SGLT2 αναστολείς και Νεφροπροστασία
Γραμματικάκης Απόστολος

Επιβλέπων Καθηγητής:
Νικόλαος Κ. Τεντολούρης, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

Αθήνα 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

SGLT2 αναστολείς και Νεφροπροστασία
Γραμματικάκης Απόστολος

Επιβλέπων Καθηγητής:
Νικόλαος Κ. Τεντολούρης, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

Αθήνα 2022

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- 1. Νικόλαος Κ. Τεντολούρης, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**
- 2. Μακρυλάκης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**
- 3. Κόκκινος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

Ημερομηνία Εξέτασης: 14/07/2022

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών 'Σαγχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία'.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Νικόλαο Κ. Τεντολούρη που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχω στο παρόν μεταπτυχιακό, καθώς και για την τιμή να είναι ο επιβλέπων καθηγητής μου σ' αυτή την εργασία.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους καθηγητές και μελη της τριμελούς επιτροπής κ. Μακρυλάκη Κωνσταντίνο και κ. Κόκκινο Αλέξανδρο.

Τέλος να ευχαριστήσω τον κ. Αναστάσιο Κουτσοβασίλη για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια καθ' ολη την διάρκεια της ενασχόλησής μου με τον σαγχαρώδη διαβήτη.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ.....	10
Μέτρια αλβουμινουρία.....	12
Σοβαρή αλβουμινουρία	12
Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)	12
Στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου	13
Οξεία Νεφρική Βλάβη.....	13
Screening	14
ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	15
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ	17
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ	19
1. Καναγλιφλοζίνη	19
2. Νταπαγλιφλοζίνη.....	19
3. Εμπαγλιφλοζίνη	20
4. Ερτουγλιφλοζίνη.....	21
ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	22
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ.....	24
1. Ουρογεννητικό Σύστημα.....	24
2. Υπόταση και αφυδάτωση	25
3. Οξεία Νεφρική Βλάβη	25
4. Κάταγμα	26
5. Διαβητική Κετοξέωση.....	27
6. Υπογλυκαιμία	28
7. Περιφερική Αγγειακή Νόσος.....	28
8. Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (παιδιά, κύηση, θηλασμός)	29
ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ	30
ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ.....	32
1. Γλυκαιμικό όφελος	32
2. Καρδιαγγειακό όφελος.....	32
3. Νεφροπροστασία	34
4. Θάνατος από όλα τα αίτια	35
5. Μείωση Σωματικού Βάρους	35
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	36

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	37
ΣΚΟΠΟΣ	39
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	40
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	42
ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	42
Α. Άμεσοι-Νεφρικοί προστατευτικοί μηχανισμοί	42
1. Επίδραση στο σπείραμα- αιμοδυναμικές διαταραχές	42
2. Επίδραση στο σωληνάριο.....	42
3. Επίδραση στην ίνωση και στην ερυθροποίηση	44
4. Επίδραση στους ηλεκτρολύτες του ορού και στη σωληναριακή μεταφορά..	45
5. Επίδραση σε παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.....	46
Β. Έμμεσοι νεφρικοί προστατευτικοί μηχανισμοί.....	47
1. Μείωση αρτηριακής πίεσης	47
2. Επίδραση στο Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα	48
3. Επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.....	48
4. Επίδραση στα επίπεδα του Ουρικού Οξέος	50
5. Επίδραση στο ισοζύγιο των υγρών και στη νατριούρηση	50
6. Επίδραση στο μεταβολισμό	51
7. Επίδραση στην φλεγμονή	51
ΝΕΦΡΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ	
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΔ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΧΝΝ.....	53
1. Μείωση στην εξέλιξη της αλβουμινουρίας.....	53
2. Μείωση στο διπλασιασμό της τιμής της κρεατινίνης	54
3. Μείωση στην εξέλιξη σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου.....	55
4. Μακροχρόνια επίδραση στη νεφρική λειτουργία	56
5. Επίδραση στην οξεία νεφρική βλάβη	57
ΝΕΦΡΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ	
ΣΔ	59
ΝΕΦΡΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ	
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΣΔ.....	62
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	66
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	71

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Ένας στους δύο ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔ) παρουσιάζει χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και κάποιοι από αυτούς θα οδηγηθούν σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ενώ παράλληλα παρουσιάζουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ακόμη και με την ευρεία χρήση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ο κίνδυνος για νεφρική εξέλιξη υπάρχει. Ο συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) στο νεφρό προκαλεί δυναμική επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης μαζί με το νάτριο. Οι αναστολείς αυτών των υποδοχέων (SGLT2i) αρχικά σχεδιάστηκαν και αναπτύχθηκαν ως φάρμακα για αντιδιαβητική χρήση, με σκοπό τη μείωση της υπεργλυκαιμίας. Απρόσμενα κατέγραψαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο θανάτου, καρδιαγγειακών συμβάντων και εξέλιξης της ΧΝΝ. Ο ρόλος των SGLT2i να μειώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα και να βελτιώνουν τη διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης έχει αποδειχτεί από αρκετές τυχαioποιημένες μελέτες. Οι νεφρικές τους δράσεις φαίνονται να είναι πλειοτροπικές επηρεάζοντας άμεσα και έμμεσα το νεφρό. Η αναστολή των SGLT2 καθίσταται πλέον απαραίτητη στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας. Ακόμη πιο πρόσφατα, η ωφέλιμη νεφρική δράση τους επεκτείνεται και σε ασθενείς χωρίς ΣΔ. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναλύονται οι μηχανισμοί με τους οποίους οι SGLT2i προάγουν τα νεφρικά οφέλη, όπως επίσης καταγράφονται και τα νεφρικά αποτελέσματα από τις κυριότερες τυχαioποιημένες μελέτες σε πληθυσμό με ή χωρίς ΣΔ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

One out of two patients with type 2 diabetes develop a certain degree of renal impairment and in many of them chronic kidney disease progresses to end-stage renal disease with increased risk of cardiovascular mortality. Although, renin-angiotensin system blockers are usually be used, a substantial residual risk of renal progression remains. The SGLT2 protein reabsorbs glucose and sodium in the kidney. The inhibitors of SGLT2 were firstly designed and developed for their hypoglycemic effect, but surprisingly reported a statistical significant reduction of overall mortality, cardiovascular risk and renal progression. The role of SGLT2i in the reduction of cardiovascular mortality and the preservation of the estimated glomerular filtration rate has been reported in many randomized controlled trials. The renal effects are pleiotropic and consist of direct and indirect effects. The SGLT2i have become important treatment target for the diabetic nephropathy. Recently, the beneficial role of SGLT2 have expanded in patients without diabetes. This review outlines the mechanisms, whereby the SGLT2s promote the renal effects, as well as the renal outcomes from the most important randomized trials in patients with or without diabetes.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) που αποδίδεται στο Σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) αποτελεί το 20-40% συνολικά των ασθενών που πάσχουν από ΣΔ. (1,2) Τυπικά εμφανίζεται μετά από 10 χρόνια διάρκειας σε ΣΔ τύπου I, ενώ στο ΣΔ τύπου II μπορεί να εμφανιστεί και πολύ νωρίτερα, ακόμη και στην πρωτοδιάγνωση. Η XNN μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (XNNTΣ) που να απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση ή νεφρική μεταμόσχευση. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ και XNN διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξάνεται κατά πολύ το ετήσιο κόστος ανά ασθενή. Επομένως, από όλες τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, η XNN αποτελεί την μεγαλύτερη επιβάρυνση τόσο σε οικονομικό, όσο και σε ατομικό επίπεδο. Ο ΣΔ αποτελεί την πρώτη αιτία XNN και XNNTΣ παγκοσμίως. Η παρουσία και η σοβαρότητα της XNN στο ΣΔ αναγνωρίζει τα άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως ανικανότητα, μειωμένη ποιότητα ζωής, χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, προοδευτική βλάβη άλλων οργάνων, νοσηρότητα και θνητότητα. Επομένως, το να αποτρέψεις ή να θεραπεύσεις τη XNN αποτελεί σημαντικό στόχο σε αυτούς τους ασθενείς. (3)

Η XNN θα διαγνωστεί με την παρουσία αλβουμινουρίας, μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) ή άλλες δομικές διαταραχές. Περίπου 1 στους 2 ασθενείς με ΣΔ τύπου II και 1 στους 3 ασθενείς με ΣΔ τύπου I θα αναπτύξουν XNN. Το ποσοστό των ασθενών που θα εμφανίσουν XNN λόγω του ΣΔ δεν μπορεί να καθοριστεί ακριβώς καθώς η βιοψία νεφρού, η οποία αποτελεί το Gold standard για τη διάγνωση, δεν πραγματοποιείται σε όλους

τους ασθενείς. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν και άλλες συνοσηρότητες οι οποίες επάγουν ή αποτελούν παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, ενδονεφρική αγγειακή νόσο, οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ισχαιμία. Με τον όρο «διαβητική νεφρική νόσος» αναφερόμαστε στο κλινικό σύνδρομο, το οποίο ορίζεται με την παρουσία επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) ή την παρουσία αλβουμινουρίας ($> 30 \text{ mg/g}$) ή και των δύο, και με τον όρο «διαβητική νεφροπάθεια» αναφερόμαστε στην ιστολογικά επιβεβαιωμένη νεφρική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, ενδοθηλιακή βλάβη, έκπτυξη της μεσάγγειας ουσίας και σχηματισμό όζων και βλάβη των ποδοκυττάρων.

Screening της αλβουμινουρίας μπορεί να γίνει εύκολα με τη χρήση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη (UACR) σε τυχαίο δείγμα ούρων. Η 24ώρη συλλογή ούρων και ο έλεγχος για αλβουμινουρία αποτελεί την πιο ακριβή μέθοδο στην ανίχνευση της. Από την άλλη, μέτρηση σε τυχαίο δείγμα ούρων μόνο της αλβουμίνης χωρίς ταυτόχρονη μέτρηση της κρεατινίνης δεν είναι αξιόπιστη, με αρκετά ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά, καθώς εξαρτάται και από το ειδικό βάρος των ούρων. Φυσιολογικά το UACR είναι $< 30 \text{ mg/g}$ κρεατινίνης και η παθολογική τιμή $\geq 30 \text{ mg/g}$ κρεατινίνης. Παρόλο αυτά, το UACR είναι συνεχής μέτρηση με διακύμανση μέσα στη μέρα και επίσης το αποτέλεσμα επηρεάζεται από άσκηση, πυρετό, λοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια, υπεργλυκαιμία και υπέρταση. Για αυτό το λόγο χρειάζονται 2 ή 3 μετρήσεις σε διάρκεια 3-6 μήνες για επιβεβαιωθεί η αλβουμινουρία.(3,4)

Η μέτρηση του eGFR πραγματοποιείται από τις ειδικές εξισώσεις που χρησιμοποιούν την κρεατινίνη ορού και υπάρχουν στο διαδίκτυο σε ευρεία χρήση. Προτιμάται η εξίσωση CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology). Μέτρηση του $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ θεωρείται παθολογική αν και το όριο για πιο ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να είναι και υψηλότερο.

Μέτρια αλβουμινουρία

Προηγουμένως γνωστή και ως μικροαλβουμινουρία, η μέτρια αλβουμινουρία ορίζεται ως η εκτιμώμενη ή μετρούμενη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα μεταξύ 30-300 mg/g κρεατινίνης ή mg/g. Η κάθε παθολογικά αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα προδιαθέτει σε μελλοντικό αυξημένο κίνδυνο για νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο στο ΣΔ.

Σοβαρή αλβουμινουρία

Προηγουμένως γνωστή και ως μακροαλβουμινουρία, η σοβαρή αλβουμινουρία ορίζεται ως η εκτιμώμενη ή μετρούμενη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα $> 300 \text{ mg/g}$ κρεατινίνης ή mg/μέρα. Ο κίνδυνος για επιδείνωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου και καρδιαγγειακών συμβάντων αυξάνεται καθώς αυξάνονται τα επίπεδα της αλβουμινουρίας και ειδικά επίπεδα $> 1000 \text{ mg/g}$ κρεατινίνης ή mg/μέρα σχετίζονται με πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο.

Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)

Ο GFR αποτελεί μέτρηση της ροής του πλάσματος του αίματος που διηθείται από τα σπειραματικά τριχοειδή στη μονάδα του χρόνου. Στην κλινική πράξη, η εκτίμηση του GFR γίνεται με τις εξισώσεις οι οποίες είναι αξιόπιστες για $eGFR < 60 \text{ ml/min}$.

Η διάγνωση της διαβητικής νεφρικής νόσου είναι συνήθως κλινική διάγνωση με την παρουσία αλβουμινουρίας ή/και μειωμένου eGFR με απουσία άλλων σημείων ή συμπτωμάτων που μας οδηγούν σε άλλες αιτίες ΧΝΝ. Η τυπική εικόνα διαβητικής χρόνιας νεφρικής νόσου είναι σε ασθενή με μακροχρόνιο ΣΔ, αμφιβληστροειδοπάθεια, αλβουμινουρία χωρίς μικροσκοπική αιματοουρία και προοδευτική μείωση του eGFR. Βέβαια, σημεία ΧΝΝ μπορεί να είναι παρόντα στο ΣΔ τύπου II χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως και μειωμένος GFR χωρίς παρουσία αλβουμινουρίας. Ένα ενεργό ίζημα ούρων (ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια ή κυλίνδρους) με γρήγορη αύξηση της αλβουμινουρίας ή νεφρωσικό σύνδρομο και γρήγορη μείωση του eGFR χωρίς την ταυτόχρονη παρουσία αμφιβληστροειδοπάθειας δείχνει πιθανώς άλλη αιτία ΧΝΝ.

Στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου

Στάδιο 1-2 ΧΝΝ αναφέρεται στο $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ με παθολογική αλβουμινουρία, ενώ τα στάδια 3-5 αναφέρονται στο $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Ανεξάρτητα το στάδιο της ΧΝΝ, η αλβουμινουρία αποτελεί αυξημένο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα, εξέλιξης της ΧΝΝ και θνητότητα. Για το λόγο αυτό, οι κατευθυντήριες οδηγίες της παγκόσμιας νεφρολογικής κοινότητας KDIGO χρησιμοποιούν και τα στάδια της αλβουμινουρίας για να καθορίσουν το στάδιο της ΧΝΝ και τον αντίστοιχο κίνδυνο.

Οξεία Νεφρική Βλάβη

Επιπλέον, ασθενείς με ΣΔ είναι πιο επιρρεπείς σε επεισόδια ONB. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση ONB αποτελούν η συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, φάρμακα (όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη), φάρμακα που τροποποιούν τη νεφρική αιμάτωση όπως τα

διουρητικά, αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης τα οποία μπορεί να μειώσουν τον ενδαγγειακό όγκο, τη νεφρική αιματική ροή και τη σπειραματική διήθηση.

Screening

Η αλβουμινουρία και η μέτρηση του eGFR θα πρέπει να ελέγχεται κάθε έτος στους ασθενείς με ΣΔ για τη πρωτοδιάγνωση της ΧΝΝ, την παρακολούθηση της εξέλιξης της ΧΝΝ και τυχόν επιπλοκές που μπορεί να συμβούν όπως ΟΝΒ, και για ρύθμιση της δοσολογίας άλλων φαρμάκων. Στον ΣΔ τύπου Ι ο έλεγχος πρέπει να αρχίζει 5 χρόνια μετά την διάγνωση, ενώ στο ΣΔ τύπου ΙΙ κατά την διάγνωση. Επιπλέον, το επίπεδο του καλίου θα πρέπει να μετράται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς καθώς λαμβάνουν και φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και διουρητικά τα οποία μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία, αντίστοιχα και σχετίζονται αυτές οι διαταραχές του καλίου με αυξημένη συνολική θνητότητα. Για τους ασθενείς με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των φαρμάκων που λαμβάνουν για τροποποίηση της δοσολογίας όπου χρειάζεται, διακοπή όσων αντενδείκνυνται ή να περιορίζονται αυτά που μπορεί να προδιαθέτουν σε ΟΝΒ.(3,4)

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Εντατικός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας αποτελεί τον στόχο στη θεραπεία του ΣΔ με σκοπό την καθυστέρηση στην εξέλιξη ή στην εμφάνιση της αλβουμινουρίας και του μειωμένου eGFR. (3) Οι τρέχουσες θεραπείες στον ΣΔ τύπου II αφορούν στην αύξηση της διαθεσιμότητας της ινσουλίνης (είτε μέσω άμεσης χορήγησης ινσουλίνης ή παράγοντες που αυξάνουν την έκκριση της), στη βελτίωση στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, στη καθυστέρηση της απορρόφησης των υδατανθράκων από το γαστρεντερικό σωλήνα ή αυξάνοντας τη νεφρική απέκκριση της γλυκόζης. Η παρουσία ΧΝΝ στο ΣΔ επηρεάζει τους κινδύνους και τα οφέλη των εντατικών φαρμάκων για την μείωση της υπεργλυκαιμίας. Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης 2 (SGLT2i) προάγουν τη νεφρική απέκκριση της γλυκόζης.

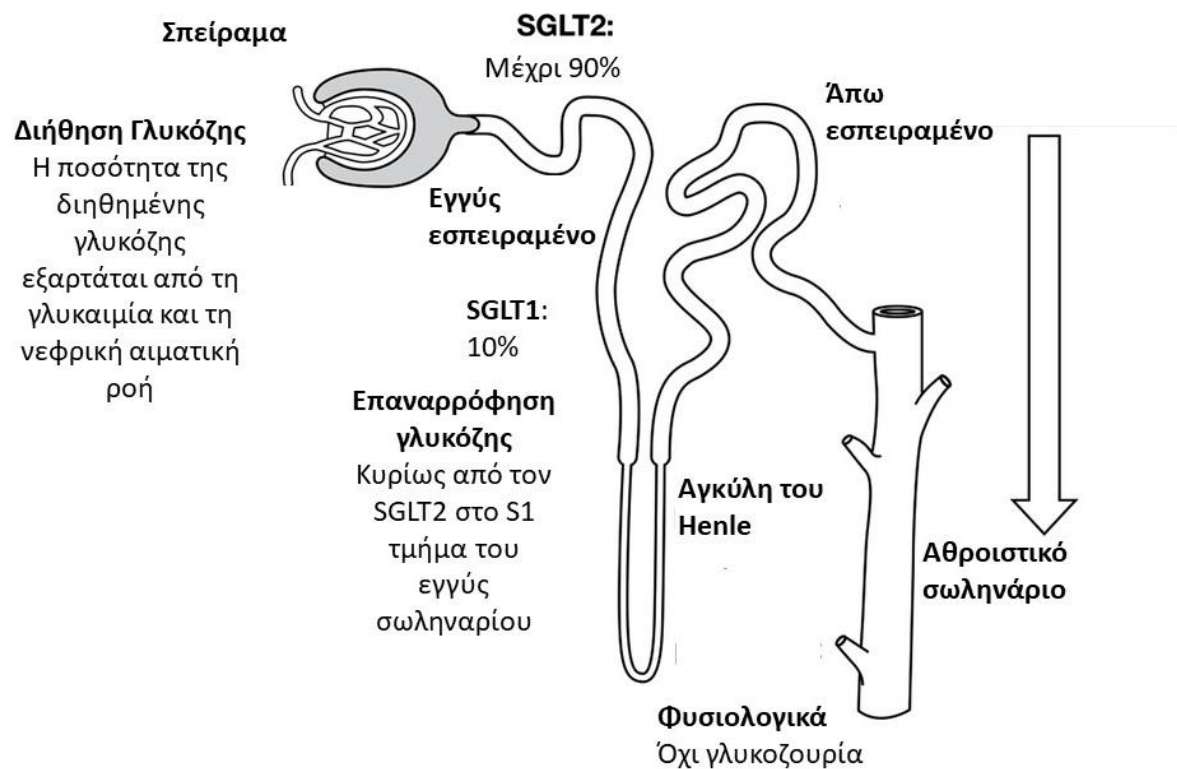
Οι ασθενείς με ΣΔ είναι αρκετά πιθανό να παρουσιάζουν και αρτηριακή υπέρταση, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη της ΧΝΝ. Η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για αλβουμινουρία και ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I ή II και εγκατεστημένη ΧΝΝ (eGFR<60ml/min ή/και αλβουμινουρίας) προτείνονται ως φάρμακα πρώτης επιλογής τα φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAASi) καθώς μειώνουν τον κίνδυνο εξέλιξης της αλβουμινουρίας και ΧΝΝ και τελικά εξέλιξη σε τελικό στάδιο. Στόχος της αρτηριακής πίεσης αποτελεί <140/80mmHg ώστε να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, ενώ πιο αυστηρά όρια <130/80mmHg μπορεί να είναι απαραίτητα όταν συνυπάρχει και μεγαλύτερη τιμή αλβουμινουρίας. Σε χαμηλά επίπεδα αλβουμινουρίας (30-300mg/g Cr) οι RAASi έχουν αποδείξει να μειώνουν την εξέλιξη της αλβουμινουρίας και τα καρδιαγγειακά συμβάντα αλλά όχι να

μειώνουν τον κίνδυνο για ΧΝΝΤΣ. Σε μεγαλύτερη τιμή της αλβουμινουρίας δεν είναι τόσο ξεκάθαρο το όφελος τους. (5,6)Επιπλέον, καμία τυχαioποιημένη μελέτη δεν έχει δείξει ότι τα παραπάνω φάρμακα αποτρέπουν την εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ σε ασθενείς με ΣΔ και μη αλβουμινουρική ΧΝΝ.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Οι νεφροί συμμετέχουν στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης μέσω του μηχανισμού της νεογλυκογένεσης και διηθούν και επαναρροφούν τη γλυκόζη ελέγχοντας έτσι την απέκκρισή της. Στους υγιείς ενήλικες από το νεφρικό σπείραμα διηθούνται περίπου 180g γλυκόζης την ημέρα από τα οποία το 99% επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια. Σε άτομα με φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης και νορμογλυκαιμία, όλη η γλυκόζη που διηθείται επαναρροφάται από το εγγύς σωληνάριο. Μια αύξηση της γλυκόζης του ορού πάνω από το όριο 180-215mg/dL οδηγεί σε αύξηση της διήθησης και εμφάνιση γλυκοζουρίας. Οι SGLTs είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων, βιταμινών, ηλεκτρολυτών και ιόντων. Ο SGLT2 αποτελεί συµμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης και είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης της γλυκόζης. Ο υποδοχέας SGLT2 βρίσκεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και προωθεί την επαναρρόφηση του 90% της γλυκόζης που έχει διηθεί από το σπείραμα (εικόνα 1). Οι αναστολείς των υποδοχέων SGLT2 προάγουν τη νεφρική απέκκριση της γλυκόζης και με αυτό τον τρόπο μετριάζουν τα επίπεδα της γλυκόζης στον ορό στον σακχαρώδη διαβήτη. Η ικανότητα να μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1C) περιορίζεται από το ποσό της γλυκόζης που διηθείται στο σπείραμα και την ωσμωτική διούρηση που προκαλεί η θεραπεία. Επιπλέον, αν και οι υπάρχοντες αναστολείς των SGLT2 αποκλείουν τελείως την επαναρρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο, η μετρούμενη αναστολή είναι περίπου 50% με βάση τη νεφρική έκκριση της γλυκόζης.(7)

Οι αναστολείς των SGLT2 μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στον ορό μόνο αποκλείοντας την επαναρρόφηση της από το εγγύς σωληνάριο και αυτή η ικανότητα μειώνεται καθώς τα επίπεδα της γλυκόζης μειώνονται και αυτά. Επομένως, δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, εκτός αν συνοδεύεται η θεραπεία με άλλα φάρμακα που προκαλούν. Επιπλέον, παίζουν ρόλο στη μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης.



Εικόνα 1 Νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης (8)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

1. Καναγλιφλοζίνη

Η καναγλιφλοζίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΣΔ τύπου II με ανεπαρκή ρύθμιση μετά από τροποποίηση με άσκηση και διαιτητικές οδηγίες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία όταν η χρήση μετφορμίνης αντενδείκνυται ή δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω δυσανεξίας ή σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες για το ΣΔ. Λαμβάνεται από του στόματος πριν το πρώτο γεύμα της ημέρας. Η αρχική δόση είναι 100mg μία φορά τη μέρα και μπορεί να αυξηθεί μέχρι 300mg τη μέρα σε $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ενώ σε ασθενείς με $eGFR 30-45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ η δόση δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 100mg. Επιπλέον, δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.(9)

Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της διαβητικής νεφρικής νόσου ως επιπρόσθετη θεραπεία στη standard of care (RAASi). Μπορεί να ξεκινήσει και σε $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ εφόσον η αλβουμινουρία κυμαίνεται $> 30 \text{ mg/mmol}$. (10)

2. Νταπαγλιφλοζίνη

Η νταπαγλιφλοζίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ΣΔ τύπου II σε ασθενείς με μη επαρκή ρύθμιση μετά από διαιτητικές τροποποιήσεις και άσκηση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία όταν η χρήση μετφορμίνης αντενδείκνυται ή δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω δυσανεξίας ή σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες για το ΣΔ. Η

νταπαγλιφλοζίνη δίνεται στη δόση των 10mg μία φορά τη μέρα, οποιαδήποτε ώρα της μέρα πριν ή μετά φαγητού. Για αυτή την ένδειξη δε συνιστάται η χρήση για $eGFR < 25 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Η νταπαγλιφλοζίνη ενδείκνυται και για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου Ι σε συνδυασμό με την ινσουλίνη και σε $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$, όταν η ινσουλίνη είναι ανεπαρκής να επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Για αυτή την ένδειξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη δοσολογία των 5mg σε $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ αλλά η θεραπεία πρέπει να διακοπεί σε $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Επιπλέον, η χρήση της νταπαγλιφλοζίνης ενδείκνυται για τη θεραπεία χρόνιας συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως. Αντενδείκνυται για $eGFR < 25 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Επίσης, συνιστάται η χρήση της για τη θεραπεία της ΧΝΝ. Αντενδείκνυται για $eGFR < 25 \text{ ml/min/1.73m}^2$.(4)

Δε συνιστάται σε ασθενείς με κακοήθεια της ουροδόχου κύστεως, ενώ σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια η δόση μειώνεται στα 5mg. (10)

3. Εμπαγλιφλοζίνη

Η εμπαγλιφλοζίνη ενδείκνυται για χρήση θεραπείας του ΣΔ τύπου ΙΙ σε ενήλικους ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση μετά από διαιτητικές τροποποιήσεις και άσκηση ως μονοθεραπεία όταν η χρήση μετφορμίνης αντενδείκνυται ή δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω δυσανεξίας ή σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες για το ΣΔ. Η εμπαγλιφλοζίνη λαμβάνεται μία φορά τη μέρα το πρωί πριν ή μετά φαγητού με αρχική δόση τα 10mg η οποία μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 25mg για να πετύχεις το γλυκαιμικό έλεγχο σε $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Σε ασθενείς με $eGFR 30-60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10mg, ενώ σε $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ θα

πρέπει να διακόπτεται η χρήση. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηπατική ανεπάρκεια. (10)

Επιπλέον, η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της χρόνιας συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως σε δοσολογία 10mg με ταυτόχρονα $eGFR > 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$. (4)

4. Ερτουγλιφλοζίνη

Η ερτουγλιφλοζίνη ενδείκνυται για χρήση θεραπείας του ΣΔ τύπου II σε ενήλικους ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση μετά από διαιτητικές τροποποιήσεις και άσκηση ως μονοθεραπεία όταν η χρήση μετφορμίνης αντενδείκνυται ή δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω δυσανεξίας ή σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες για το ΣΔ. Η ερτουγλιφλοζίνη λαμβάνεται μία φορά ημερησίως με ή χωρίς φαγητό με αρχική δόση 5mg η οποία μπορεί να αυξηθεί στα 15mg σε $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Σε ασθενείς με $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ θα πρέπει να διακόπτεται η χρήση της. (10)

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Οι αναστολείς SGLT2 δεν θεωρούνται πρώτης γραμμής φάρμακα για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου II. Η αρχική θεραπεία αφορά τη δίαιτα, μείωση σωματικού βάρους, άσκηση και έναρξη μετφορμίνης (όταν δεν υπάρχει αντένδειξη). Αν και έχουν μέτριο όφελος στο γλυκαιμικό έλεγχο, σε ασθενείς με συνοσηρότητες, όπως καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, οι αναστολείς SGLT2 έχουν αποδείξει όφελος που αφορά καρδιονεφρικά αποτελέσματα. (9,11–15)

Οι SGLT2 σύμφωνα με τυχαιοποιημένες μελέτες θα μπορούσαν να παίζουν σημαντικό ρόλο στα ακόλουθα:

1. Σε ασθενείς με αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι δεν φτάνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο με μετφορμίνη και αλλαγές στο τρόπο ζωής (εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη και νταπαγλιφλοζίνη αλλά όχι ερτουγλιφλοζίνη)
2. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι δεν πετυχαίνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο με μετφορμίνη και αλλαγές στον τρόπο ζωής. (εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη και ερτουγλιφλοζίνη).
3. Σε ασθενείς με $eGFR < 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη και νταπαγλιφλοζίνη αλλά όχι ερτουγλιφλοζίνη)
4. Σαν τρίτης γραμμής φάρμακο σε ασθενείς οι οποίοι δεν πετυχαίνουν τον γλυκαιμικό στόχο λαμβάνοντας άλλα δύο σκευάσματα (π.χ μετφορμίνη και σουλφονουλουρία), εάν η λήψη ινσουλίνης δεν αποτελεί θεραπευτικό μέτρο.

5. Σαν τρίτης γραμμής φάρμακο σε ασθενείς οι οποίοι δεν πετυχαίνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο λαμβάνοντας μετφορμίνη και ινσουλίνη, στους οποίους η χρήση των GLP-1 αντενδείκνυται και η αύξηση της ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους.
6. Σαν δεύτερης γραμμής φάρμακο σε ασθενείς που έχουν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με μετφορμίνη, στους οποίους η ενέσιμη χορήγηση φαρμάκου δεν είναι επιθυμητή και στους οποίους η αύξηση του σωματικού βάρους και ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μεγάλος.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

1. Ουρογεννητικό Σύστημα

Λοίμωξη

Οι SGLT2i προκαλούν μείωση της γλυκόζης στον ορό και αυξημένη απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Η παρουσία γλυκόζης στα ούρα αυξάνει κατά 2.5-6 φορές τον κίνδυνο για μυκητιασικές λοιμώξεις ουροποιητικού σε αυτούς που βρίσκονται υπό SGLT2i. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μυκητιασικές λοιμώξεις ουροποιητικού σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.(16) Επιπλέον, παράγοντες που προδιαθέτουν σε μυκητιασικές λοιμώξεις είναι το γυναικείο φύλο, η κύηση, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, πρόσφατη λήψη αντιβιοτικού και η ανοσοκαταστολή. Ασθενείς με ΣΔ που δεν πετυχαίνουν το στόχο της HbA1c και έχουν υπεργλυκαιμία θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι καθώς η υπεργλυκαιμία έχει επίδραση στο ανοσολογικό σύστημα οδηγώντας σε επιρρέπεια σε λοιμώξεις. Έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες οι αναστολείς SGLT2 να αυξάνουν περίπου δύο με τέσσερις φορές τη συχνότητα κολπικής μυκητίασης, 10-15% σε γυναίκες.(17–19) Παρόμοια σε μεταanalύσεις φάνηκε αυξημένη συχνότητα κολπικής μυκητίασης σε σχέση με υγιή πληθυσμό (9.5 vs 2.6%).(20) Επιπλέον, τα συγκεκριμένα φάρμακα αυξάνουν και τη συχνότητα για λοίμωξη ουροποιητικού (8.8 vs 6.1%). (7)Ο FDA (Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ) έχει δεχτεί αναφορές για σπάνιες μεν περιπτώσεις, αλλά εν δυνάμει δε θανατηφόρες: πνευμονεφρίτιδα-σηψαιμία και νεκρωτική φλεγμονή των γεννητικών οργάνων των αντρών (γάγγραινα Fournier).(21)

Κακοήθεια ουροδόχου κύστεως

Έχουν περιγραφεί 10 περιπτώσεις κακοήθειας ουροδόχου κύστεως μεταξύ ασθενών που έλαβαν την νταπαγλιφλοζίνη. Οι μισοί το παρουσίασαν στους πρώτους έξι μήνες που έλαβαν το φάρμακο, μικρό διάστημα που θα περίμενε κανείς να προάγει την καρκινογένεση. Παρόλο αυτά ο FDA συστήνει έλεγχο ρουτίνας μετά τη χρήση του. (22) Μακροχρόνια αποτελέσματα βέβαια για την ασφάλεια της χρόνιας γλυκοζουρίας στο ουροποιητικό σύστημα δεν υπάρχουν επί του παρόντος.

2. Υπόταση και αφυδάτωση

Οι αναστολείς των SGLT2 προκαλούν αύξηση του όγκου των ούρων (ωσμωτική διούρηση) με αυξημένη απέκκριση νατρίου και νερού στα ούρα με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται συστολή του ενδαγγειακού όγκου. Σε ασθενείς ηλικιωμένους, οι οποίοι μπορεί αν λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά ή αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης να προκληθεί συμπτωματική υπόταση. (23) Επομένως, σε ασθενείς που μπορεί να λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά ή RAAS συστήνεται πιο συχνός έλεγχος για σημεία αφυδάτωσης και συστολής του ενδαγγειακού όγκου, ώστε να τροποποιηθεί η δοσολογία των προαναφερθέντων φαρμάκων εάν χρειαστεί.

3. Οξεία Νεφρική Βλάβη

Η εισαγωγή των SGLT2 συνοδεύτηκε αρχικά με ανησυχίες όσον αφορά τη χρήση τους ως προ το ενδεχόμενο να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης λόγω του μηχανισμού δράσης, της αρχικής μείωσης του GFR που προκαλούν (η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε σταθεροποίηση), της

ωσμωτικής διούρησης και της νατριούρησης. Έχουν περιγραφεί περιστατικά με οξεία νεφρική βλάβη (κάποια χρειάστηκαν νοσηλεία και αιμοκάθαρση) μετά τη χρήση της καναγλιφλοζίνης ή νταπαγλιφλοζίνης. Το 50% των περιπτώσεων, σύμφωνα με τον FDA, αναφέρθηκαν μετά το πρώτο μήνα χρήσης των φαρμάκων και οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή. Δεν είναι ξεκάθαρο σε πόσους από αυτούς τους ασθενείς προϋπήρχε χρόνια νεφρική νόσος ή ποιοι ασθενείς ήταν με χαμηλό ενδαγγειακό όγκο ή λάμβαναν φάρμακα με επίδραση στο νεφρό. Σε μια υποανάλυση SGLT2 χρηστών και μη από 2 διαφορετικές κοόρτες, η συχνότητα της ONB δεν αυξήθηκε. (24) Επιπλέον, σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που συμπεριέλαβαν υψηλού κινδύνου ασθενείς για ONB παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού ONB μετά τη χρήση των SGLT2.

Παρόλο αυτά, η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται πριν την χρήση των SGLT2 και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά την λήψη τους, ειδικά σε ασθενείς με συνοσηρότητες οι οποίες προδιαθέτουν σε ONB (π.χ καρδιακή ανεπάρκεια, υποογκαιμία) ή ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που προδιαθέτουν σε ONB (RAASi ή ΜΣΑΦ). Για ασθενείς με eGFR 45-60 ml/min απαιτείται προσαρμογή δόσης και πιο στενό έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας.

4. Κάταγμα

Δεδομένα από φάσης I μελέτες και προ κλινικές φάνηκε ότι οι SGLT2i Προκαλούν βραχυπρόθεσμες μεταβολές στην μάζα της οστικής πυκνότητας, αύξηση στη τιμή του φωσφόρου, του FGF-23 και της παραθορμόνης. (25) Επιπλέον, σε κάποιες κλινικές μελέτες με την καναγλιφλοζίνη τα κατάγματα ήταν περισσότερα.(26) Σε ασθενείς που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη 100 και 300mg η επίπτωση των καταγμάτων ήταν αντίστοιχα 1.4 και 1.5 κάταγμα ανά

100 ανθρωπο-έτη, σε σύγκριση με την ομάδα placebo 1.1 ανά 100 ανθρωπο-έτη. (26)Πιθανός μηχανισμός σε ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί η ορθοστατική υπόταση, η οποία οδηγεί σε ζάλη και πτώσεις. Είναι πιο πιθανό επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς να μειώνεται πιο γρήγορα η οστική πυκνότητα. Με την νταπαγλιφλοζίνη και την εμπαγλιφλοζίνη δεν φαίνεται να αυξάνεται ο κίνδυνος.

5. Διαβητική Κετοξέωση

Η αναστολή των SGLT2 υποδοχέων προκαλεί γλυκοζουρία, η οποία επάγει αλλαγές στο μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένου αύξηση του μεταβολισμού των λιπιδίων, οξείδωση των λιπαρών οξέων, αύξηση των επιπέδων κετονών στο πλάσμα. Σχετική έλλειψη ινσουλίνης και μειωμένη λήψη υδατανθράκων προκαλεί αύξηση της ηπατικής κετογένεσης. Επομένως, παράγοντες όπως λοίμωξη, νηστεία, ή μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης μπορεί να προδιαθέσει σε διαβητική κετοξέωση σε ασθενείς που λαμβάνουν SGLT2 αναστολείς. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς που χρειάζεται να λαμβάνουν ινσουλίνη. Σχετική έλλειψη ινσουλίνης και μειωμένη λήψη υδατανθράκων και ταυτόχρονη γλυκοζουρία που προκαλεί απώλεια υδατανθράκων οδηγεί σε κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στον ορό με αποτέλεσμα σε αυτούς τους ασθενείς η κετοξέωση να παρουσιάζεται με κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης (ευγλυκαιμική κετοξέωση).

Σε μελέτη κοόρτης με περισσότερους από 350.000 ασθενείς καταγράφηκαν 500 επεισόδια με διαβητική κετοξέωση και φάνηκε ότι η χρήση SGLT2 (εμπαγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη) σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση των επεισοδίων αυτών σε σχέση με τη χρήση των DDP-4

αναστολέων. (συχνότητα 2.03 vs 0.75 ανά 1000 ανθρωπο-έτη [HR 2.85, 95% CI 1.99-4.08]). (27)Η καναγλιφλοζίνη φαίνεται να έχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο (HR 3.58 σε σύγκριση με 1.86 and 2.52 για νταπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη, αντίστοιχα). Σε αρκετές μελέτες τα περιστατικά που περιγράφονται αφορούν ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση (γλυκόζη<250mg/dL) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II. (28)Καθώς, η απουσία υπεργλυκαιμίας καθυστερεί συνήθως τη διάγνωση, επίπεδα κετονών θα πρέπει να λαμβάνονται σε ασθενείς με συμπτώματα όπως εμετός, αδυναμία όταν λαμβάνουν ταυτόχρονα SGLT2.

6. Υπογλυκαιμία

Οι SGLT2i δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμό με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4i) ή ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1RA) θεραπεία. Τα αποτελέσματα από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν μάλιστα ότι μπορεί να μειώσουν τα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

7. Περιφερική Αγγειακή Νόσος

Ασθενείς με ΧΝΝ και ειδικά ταυτόχρονα με ΣΔ έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και εμφάνισης περιφερικής αγγειακής νόσου, κυρίως στα κάτω άκρα. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες με την καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II σε σύγκριση με ομάδα Placebo, η χρήση της σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για ακρωτηριασμό κάτω άκρου (συχνότητα 5.9 και 2.8 ανά 1000 ανθρωπο-έτη για ασθενείς που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη έναντι Placebo αντίστοιχα στην πρώτη μελέτη, και 7.5 και 4.2 ανά 1000 ανθρωπο-έτη, αντίστοιχα στη δεύτερη μελέτη). (29,30) Οι SGLT2

δεν θα πρέπει να συνταγογραφούνται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ακρωτηριασμό κάτω άκρου, με νευροπάθεια, περιφερική αγγειακή νόσο και ιστορικό με έλκος κάτω άκρου, ενώ ασθενείς που τα λαμβάνουν θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για εμφάνιση νέας ελκωτικής βλάβης.

8. Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (παιδιά, κύηση, θηλασμός)

Υπάρχει μικρή εμπειρία για τη χρήση των SGLT2 σε παιδιά για αυτό και δεν προτείνεται η χρήση τους για <18 έτη. Επιπλέον, από ζωικά μοντέλα υπάρχει κάποιος κίνδυνος για αναπτυξιακές διαταραχές και τερατογένεση, επομένως δεν ενδείκνυνται σε κύηση. Όσον αφορά το θηλασμό αν και δεν υπάρχουν δεδομένα για το αν μπορούν να ανευρεθούν στο μητρικό γάλα, δεν ενδείκνυται η χρήση τους.(3)

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Οι SGLT2 αναστολείς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με:

1. Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου Ι

Αν και υπάρχουν κάποιες κλινικές μελέτες σε ΣΔ τύπου Ι δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να προταθούν ως θεραπεία. Θα μπορούσαν να προσφέρουν κάποια οφέλη σε αυτούς τους ασθενείς, αλλά ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης είναι πολύ μεγαλύτερος στο ΣΔ τύπου Ι.

2. Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

Η καρδιακή ανεπάρκεια διαχωρίζεται σε αυτούς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως και σε αυτούς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως. 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει όφελος στη καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και μία πρόσφατη σε διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως ενώ βρίσκεται σε εξέλιξη άλλη κλινική μελέτη που πιθανώς στη συνέχεια να αλλάξουν και οι οδηγίες προς αυτούς τους ασθενείς. (31)

3. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση

Στις τυχαιοποιημένες μελέτες με τους SGLT2i για το νεφρικό όφελος δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για να χορηγηθούν σε αυτούς τους ασθενείς. Αν και υπάρχουν κλινικές μελέτες σε εξέλιξη, εάν προσφερθούν σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να βρίσκεται ο ασθενής σε στενό έλεγχο με τους διαβητολόγους και τους νεφρολόγους.

Τα συγκεκριμένα φάρμακα έχουν μειωμένο γλυκαιμικό όφελος σε σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, για το λόγο αυτό δεν προτείνεται η έναρξη τους για αυτή τη χρήση κάτω από τα όρια που αναφέρθηκαν προηγουμένως

για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας. Παρόλα αυτά έχει φανεί νεφροπροστασία σε ασθενείς με $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, η οποία διατηρείται μέχρι την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης.

Συστήνεται να αποφεύγεται η χρήση τους σε ασθενείς λόγω του αυξημένου κινδύνου με:

1. Συχνές βακτηριακές λοιμώξεις ουρογεννητικού συστήματος.
2. Χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένος κίνδυνος για πτώση και κάταγμα.
3. Ελκωτικές βλάβες κάτω άκρων
4. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε διαβητική κετοξέωση

Επιπλέον, καθώς λόγω της ωσμωτικής διούρησης προκαλούν κάποιου βαθμού αφυδάτωση θα πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή όταν συγχωρηγούνται με διουρητικά ή/και φάρμακα RAASi.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

1. Γλυκαιμικό όφελος

Οι SGLT2 είναι φάρμακα με σχετικά μέτρια γλυκαιμική δράση με μέση μείωση της A1C σε σχέση με ομάδα Placebo 0.4-1.1% εξαρτώμενη από το baseline επίπεδο της υπεργλυκαιμίας. Έχουν μελετηθεί ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουρία, πιογλιταζόνη, σιταγλιπτίνη και ινσουλίνη. (7) (32) Τα νταπαγλιφοζίνη, καναγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είναι διαθέσιμα σε Ευρώπη και ΗΠΑ, ενώ η ερτουγλιφλοζίνη μόνο στις ΗΠΑ. Σε διπλά τυχαιοποιημένη μελέτη με 1452 ασθενείς με ΣΔ τύπου II και ανεπαρκή ρύθμιση σακχάρου με λήψη μετφορμίνης (μέση A1C 7.8%) τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν καναγλιφλοζίνη (100 ή 300mg) ή γλιμεπιρίδη.(33) Η μέση μείωσης της A1C ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας γλιμεπιρίδης και της μικρότερης δόσης 100mg της καναγλιφλοζίνης (-0.81 και -0.82 αντίστοιχα) και καλύτερη στην ομάδα με τη μεγαλύτερη δοσολογία της καναγλιφλοζίνης 300mg (-0.93). Επιπλέον, η ομάδα της καναγλιφλοζίνης παρουσίασε μείωση του σωματικού βάρους (-4.2 μέχρι 4.4 Kg σε σχέση με +0.8kg στην ομάδα της γλιμεπιρίδης) και λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας (<1 σε σχέση με 3%).

2. Καρδιαγγειακό όφελος

Οι τυχαιοποιημένες μελέτες με τους SGLT2i που όρισαν ως καταληκτικό σημείο μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, κατέγραψαν μικρό όφελος στην αποτροπή του κινδύνου καρδιακής ανακοπής αλλά έδειξαν μεγάλο όφελος στη μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια που δείχνει ένα ξεκάθαρο όφελος στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος

Η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη έχει φανεί να μειώνουν την θνησιμότητα και θνητότητα σε ασθενείς με αθηροσκληρυντική αγγειακή νόσο και ΣΔ τύπου II. (13,15) Όσον αφορά την καναγλιφλοζίνη το καρδιαγγειακό όφελος παρατηρήθηκε μόνο σε δευτερογενή ανάλυση. (34) Μπορεί να οφείλεται στο ότι οι μελέτες της καναγλιφλοζίνης αποτελούνται από μικρότερο ποσοστό ασθενών με αθηροσκληρυντική αγγειακή νόσο αλλά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Από την άλλη, η ερτουγλιφλοζίνη δε φάνηκε να προσφέρει όφελος σε ασθενείς με αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο. (35)

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΔ τύπου όλοι οι SGLT2 αναστολείς έχουν δείξει όφελος. Σε μεταanalύσεις των τριών μεγάλων κλινικών μελετών για καρδιαγγειακό όφελος (εμπαγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη) οι SGLT2 αναστολείς μείωσαν τον κίνδυνο για μείζων καρδιαγγειακό σύμβαμα (86.9 vs 99.6 επεισόδια ανά 1000 ανθρωπο-έτη, HR 0.89, 95% CI 0.83-0.96) και συνδυαστικό καταληκτικό σημείο για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (48.2 vs 65.6 επεισόδια ανά 1000 ανθρωπο-έτη, HR 0.77, 95% CI 0.71-0.84). (36,37) Το όφελος περιορίστηκε στους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς να ωφελεί τους ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, φάνηκε όφελος στη μείωση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα εάν προϋπήρχε

καρδιαγγειακή νόσος ή καρδιακή ανεπάρκεια. Δε φάνηκε βέβαια να μειώνεται ο κίνδυνος για ισχαιμικό καρδιαγγειακό συμβάν (54 vs 56 ανά 1000 ανθρώπους; OR 0.97, 95% CI 0.84-1.12) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (34 vs 31 ανά 1000 ανθρώπους; OR 1.12, 95% CI 0.92-1.36). Με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, είναι άγνωστο εάν οι SGLT2 αναστολείς προσφέρουν τα ίδια οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II που δεν έχουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

3. Νεφροπροστασία

Ένα μη αναμενόμενο όφελος των SGLT2i στις μελέτες που αφορούσαν κυρίως καρδιακή ανεπάρκεια προέκυψε η βελτίωση των νεφρικών καταληκτικών σημείων με τη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου και την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση όπως και τον θάνατο από νεφρικά αίτια. Επιπλέον, το όφελος στη νεφρική προστασία φαίνεται να είναι ανεξάρτητο της νεφρικής λειτουργίας ή της αλβουμινουρίας καθώς φαίνεται να επεκτείνεται και σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς να παρουσιάζουν ΣΔ.

Σε μετανάλυση των τριών κύριων κλινικών μελετών για καρδιαγγειακό όφελος (εμπαγλιφλοζίνη, νταπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη) μείωσαν την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας με παρόμοιο όφελος που παρατηρήθηκε για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. (36)Αν και το όφελος ήταν παρόν σε όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, φαίνεται να ωφελούν λιγότερο όταν αυτοί ξεκινούν σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Οι SGLT2i δεν προτείνονται να ξεκινούν σε ασθενείς με $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ή < 45 ενώ συστήνεται να διακόπτονται σε $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Ο μηχανισμός που ωφελεί στην επιβράδυνση της νεφρικής εξέλιξης φαίνεται να είναι

πολυπαραγοντικός και να σχετίζεται με άμεσο νεφραγγειακό όφελος και όχι λόγω της μέτριας μείωσης της υπεργλυκαιμίας.

4. Θάνατος από όλα τα αίτια

Οι SGLT2 αναστολείς καταγράφεται να μειώνουν το κίνδυνο θανάτου από όλα τα αίτια σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο. Σε μετανάλυση που αφορά όλες τις ουσίες των SGLT2i συγκρινόμενοι με ομάδα Placebo υπερέχουν στατιστικά σημαντικά στη μείωση του κινδύνου θανάτου (96 vs 113 ανά 1000 ανθρώπους; OR 0.84, 95% CI 0.74-0.96).

5. Μείωση Σωματικού Βάρους

Οι SGLT2 αναστολείς φαίνεται να μειώνουν το σωματικό βάρος. Υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στο ΣΒ με μέση διαφορά στα 2 χρόνια (-2.99 kg, 95% CI -3.64 -2.34) (38)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική ανεπάρκεια στο ΣΔ τύπου II είναι συχνή και περίπου 50% των ασθενών με ΣΔ θα την αναπτύξουν.(39) Ακόμη και μικρές μειώσεις στον eGFR αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα και καρδιαγγειακή θνητότητα.(40) Κλινικές μελέτες σε ΣΔ τύπου II βασιζόμενες στην ισχυρή εντατικοποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής (41,42)με σκοπό όσο τον δυνατόν μείωση της υπεργλυκαιμίας σε σχέση με τη standard of care θεραπεία έδειξαν ότι μείωσε τις μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, όπως είναι η νεφροπάθεια. (43)Παρόλο αυτά, η επίδραση φάνηκε να αφορά στη μείωση της αλβουμινουρίας και όχι σε τελικά νεφρικά σημεία όπως ΧΝΝΤΣ, θάνατος από νεφρικά αίτια ή τη μείωση του eGFR.(41) Ωστόσο, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου II παραμένουν να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ΧΝΝ, παρά την εντατικοποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής για επίτευξη νορμογλυκαιμίας και τη χρήση των φαρμάκων αναστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Η αναστολή των SGLT2 καθίσταται απαραίτητη στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας. Ο ρόλος των SGLT2i να μειώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα και να βελτιώνουν τη διατήρηση του eGFR έχει αποδειχτεί από αρκετές μελέτες. Οι αρχικές μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με καλά διατηρημένη νεφρική λειτουργία, αν και οι υποαναλύσεις των μελετών έδειξαν όφελος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. (44)Οι SGLT2i εμποδίζουν τη

νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και επομένως η γλυκοζουρική ικανότητα τους εξαρτάται από την ποσότητα της γλυκόζης που θα διηθεί από το σπείραμα, δηλαδή από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Φαίνεται να μειώνουν τη θνητότητα καθώς μειώνουν το συνολικό φορτίο νατρίου και νερού στον οργανισμό. Επίσης, in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι οι SGLT2i έχουν πλειοτροπικές δράσεις, όπως στον μεταβολισμό, στη ρύθμιση του TGF, στη φλεγμονή και την ίνωση. Παρόλο αυτά, οι SGLT2i δεν έχουν αξιολογηθεί στη χρήση τους σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.

ΣΚΟΠΟΣ

Υπάρχει μεγάλη ανάγκη αναγνώρισης νέων θεραπευτικών στρατηγικών ώστε να βελτιστοποιήσει η νεφροπροστασία σε ασθενείς με ΣΔ με ή χωρίς χρόνια νεφρική νόσο αλλά και σε ασθενείς χωρίς ΣΔ. Η ακόλουθη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στους πλειοτροπικούς μηχανισμούς που οι SGLT2 αναστολείς προσφέρουν νεφροπροστασία και στα κλινικά δεδομένα που έχουν περιγραφεί από τις τυχαιοποιημένες μελέτες και υποστηρίζουν το νεφρικό όφελος των συγκεκριμένων φαρμάκων.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την υλοποίηση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης περιλάμβανε αναζητήσεις στη μηχανή αναζήτησης Pubmed στην αγγλική γλώσσα την περίοδο Μάρτιος, Απρίλιος και Μάιος του 2022. Η αναζήτηση συμπεριλάμβανε χρήση λέξεων κλειδιά «SGLT2 Inhibitors», «outcome», «renal effects», «renal mechanisms», «protection», «diabetic nephropathy», «chronic kidney disease», «review», «randomization», «randomized controlled trial», «meta-analysis» σε διάφορους συνδυασμούς των όρων αυτών, ώστε να αναγνωριστούν και να εμφανιστούν άρθρα που θα πλησίαζαν όσο το δυνατό περισσότερο το θέμα της έρευνας. Η διαδικασία επιλογής των άρθρων που συμπεριλαμβάνονται στην έρευνα έγινε με τα ακόλουθα κριτήρια.

Κριτήρια Ένταξης

Κριτήρια επιλογής των σχετικών άρθρων ήταν:

1. Μελέτες δημοσιευμένες σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά με σύστημα κριτών
2. Γλώσσα συγγραφής να ήταν αγγλική
3. Χρονικό διάστημα συγγραφής (1η Ιανουαρίου 2012 - Απρίλιος 2022).
4. Λέξεις-κλειδιά σχετικές με το εννοιολογικό περιεχόμενο του τίτλου της εργασίας
5. Μελέτες που ήταν: τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ερευνητικές, ελεγχόμενες δοκιμές, αναδρομικές, ανασκοπικές και μετα-αναλύσεις.

Κριτήρια Αποκλεισμού

1. Τίτλος ή περιεχόμενο μη σχετικά με το προς αναζήτηση αντικείμενο
2. Τύπος των μελετών να μην ανήκε στον αντίστοιχο με τη συγκεκριμένη εργασία τύπο ερευνών
4. Ιδιαίτερα μικρό δείγμα ασθενών
5. Μη προσβάσιμα άρθρα σε ολοκληρωμένη μορφή

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Α. Άμεσοι-Νεφρικοί προστατευτικοί μηχανισμοί

1. Επίδραση στο σπείραμα- αιμοδυναμικές διαταραχές

Οι SGLT2 αναστολείς αναστέλλουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης και του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με αποτέλεσμα να οδηγείται μεγαλύτερη συγκέντρωση νατρίου στο άπω σωληνάριο στην περιοχή της πυκνής κηλίδας του νεφρώνα (μία εξειδικευμένη στιβάδα κυττάρων, τα οποία βρίσκονται κοντά στο τελικό τμήμα της αγκύλης του Henle και απελευθερώνουν ATP στο διάμεσο χώρο). Η αυξημένη παροχή NaCl μέσω της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης (tubuloglomerular feedback-TGF) αναστρέφει την αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου που αρδεύει το νεφρικό σπείραμα και την αγγειοσύσπασή του απαγωγού, τα οποία παρατηρούνται χαρακτηριστικά στα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας.(45–47) Επομένως, μειώνεται η ενδοσπειραματική πίεση και η υπερδιήθηση. Επιπλέον, η αυξημένη συγκέντρωση NaCl στο άπω σωληνάριο μειώνει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης μέσω επίσης της αύξησης της υδροστατικής πίεσης στο χώρο του Bowman. Εν συντομία, ο ΣΔ προάγει τη νεφρική βλάβη μέσω διαφόρων οδών που σαν αποτέλεσμα έχουν την αγγειοδιαστολή του προσαγωγού και την συνακόλουθη αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης.

2. Επίδραση στο σωληνάριο

Χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή σχετίζεται με το ΣΔ, κυρίως λόγω του αυξημένου οξειδωτικού stress και ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών

μονοπατιών, τα οποία προάγουν την εξέλιξη.(48,49) Επιπλέον, η χρόνια υποξία, η υπεργλυκαιμία, η ενεργοποίηση του άξονα RAAS μέσω του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (TGF- β 1, transforming growth factor) και του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού (CTGF, connective tissue growth factor) προάγουν την ίνωση. Η θεραπεία με αναστολείς των SGLT2 φαίνεται να μειώνουν δείκτες φλεγμονής και ίνωσης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και σε ζωικά μοντέλα. (50,51) Η αντιινωτική δράση πιθανώς να οφείλεται στην αναστολή του μονοπατιού mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1).(52)

Η χρόνια νεφρική βλάβη συνεπάγεται και «μεταβολικό stress» των επιθηλίων των σωληναρίων των εναπομεινάντων φυσιολογικών σπειραμάτων, γιατί η ενεργητική επαναρρόφηση νατρίου ανά σπείραμα αυξάνει, πράγμα που συνεπάγεται μεγαλύτερη κατανάλωση ATP, η διαδικασία της οποίας συνεπάγεται αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου λόγω ενταντικοποίησης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Η υποξία του νεφρικού παρεγχύματος φάνηκε να συνοδεύεται από αύξηση της έκφρασης της βιμεντίνης, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ακριβή δείκτη της βλάβης των σωληναριακών επιθηλίων και ειδικά της διαδικασίας μετατροπής των επιθηλίων σε μεσεγχυματικά κύτταρα. (53)

Αυτές οι επιδράσεις των SGLT2i βοηθάνε επίσης στη διατήρηση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και του μεταβολισμού του σωληναριακού κυττάρου, δράσεις οι οποίες μακροχρόνια ωφελούν τη νεφρική λειτουργία. Σε ζωικά μοντέλα με ΣΔ τύπου I και II φάνηκε να αποβάλλουν στα ούρα αυξημένο λόγο γαλακτικού προς πυροσταφυλικού, ο οποίος αντανakλά μια στροφή στο μεταβολισμό από την οξείδωση των μιτοχονδρίων σε γλυκόλυση,

γεγονός που αντιστράφηκε με τους SGLT2i. Επιπλέον, σε ζωικά μοντέλα φάνηκε επίσης ότι η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε το p62 (classical receptor of autophagy) στο νεφρό, αποτελώντας μία πρώτη ένδειξη ότι η αναστολή των SGLT2 μπορεί να βοηθήσει στην αυτοφαγία στο διαβητικό νεφρό. (54,55)

Επομένως, οι SGLT2i προσφέρουν νεφροπροστασία και διατηρούν τη νεφρική ακεραιότητα βελτιώνοντας τις ενεργειακές ανάγκες του σωληναρίου, την ακεραιότητα και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, όπως και την αυτοφαγία.

3. Επίδραση στην ίνωση και στην ερυθροποίηση

Η ερυθροποιητίνη παράγεται από τους ινοβλάστες γύρω από τα περισωληναριακά κύτταρα. Το υποξαιμικό περιβάλλον του έξω μυελού παράγει ROS, προάγει τη μεταγραφή του HIF-2α και προκαλεί αύξηση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης.(56) Στον ΣΔ διαταράσσεται η προσφορά του οξυγόνου στο περισωληναριακό περιβάλλον. Επιπλέον ο HIF (hypoxia-inducible factor) αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα σχεδόν όλων των μορίων που προκαλούν δομική αναδιαμόρφωση και ίνωση του υποξυγοναιμικού ιστού. Οι SGLT2i ελαττώνουν την έκφραση του HIF, αναστέλλοντας την διαδικασία της ίνωσης. Αρχικά, αυτό αποδόθηκε στην εξάλειψη της υποξίας (η οποία είναι το κύριο ερέθισμα για την αύξηση του HIF) λόγω αναστολής της επαναρροφητικής λειτουργίας. Όμως, η αποκατάσταση της υποξίας μετά τη χορήγηση SGLT2 αποδείχτηκε ότι αφορά μόνο τον φλοιό του νεφρού ενώ αντίθετα στο μυελό επιδεινώνεται, γιατί αναστέλλοντας την εγγύς επαναρρόφηση, περισσότερο νάτριο θα φτάσει στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, όπου η επαναρρόφηση του νατρίου είναι ιδιαίτερα ενεργοβόρα. (57) Πιθανώς, η αναστολή του HIF ελαττώνεται από τους

SGLT2i όχι επειδή διορθώνουν την υποξία στο μυελό αλλά γιατί αυξάνουν την έκφραση της κλωθούς στο νεφρό, η οποία δρα προστατευτικά στο οξειδωτικό stress και στην ίνωση πολλών ιστών αλλά επιπλέον καταστέλλει και την έκφραση του HIF. (58) Η αποκατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου και η αναστολή της επαγωγής του HIF, από τους SGLT2i αναστέλλει τη μετατροπή των ινοβλαστών γύρω από τα περισκληνιακά τριχοειδή σε μυοϊνοβλάστες αυξάνοντας τον πληθυσμό τους και αποκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο την παραγωγή της ερυθροποιητίνης. (59)

4. Επίδραση στους ηλεκτρολύτες του ορού και στη σωληναριακή μεταφορά

Σε ζωικό μοντέλο με ΣΔ η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων SGLT2 συνοδεύεται με τροποποίηση άλλων διαύλων του νεφρικού σωληναρίου. Σε in vivo μελέτη φάνηκε ότι σε ζωικό μοντέλο με ΣΔ παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριαιμία και μειωμένη ωσμωτικότητα ούρων σε σχέση με τους υγιείς. (60) Η σωληναριακή έκφραση των διαύλων AQP-2, NKCC-2 και UAT-1 παρουσιάζεται αυξημένη σε ΣΔ. Μετά από 7 ή 14 μέρες θεραπεία με νταπαγλιφλοζίνη σε ποντικούς η ωσμωτικότητα των ούρων αυξήθηκε με μείωση του συνολικού όγκου ούρων. (60) Άλλη in vivo μελέτη σε διαβητικά ποντίκια έδειξε ότι μετά τη χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης υπήρξε διαφορά στην ωσμωτικότητα των ούρων, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. (61,62) Η θεραπεία με ιπραγλιφλοζίνη φάνηκε να αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα της βασοπρεσίνης 2 σε ζωικό μοντέλο. Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, κατανοούμε ότι η θεραπεία με SGLT2i φαίνεται να βελτιώνει μερικώς την συμπυκνωτική ικανότητα μέσω της ωσμωτικής διούρησης στο ΣΔ, όπου η ικανότητα συμπύκνωσης των ούρων είναι επηρεασμένη.

Επιπλέον, η ενεργότητα του υποδοχέα της βασοπρεσίνης 2 αυξήθηκε μετά την θεραπεία με SGLT2 αναστολείς.

5. Επίδραση σε παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η έκφραση των υποδοχέων SGLT2 στα επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα αυξάνεται με την αύξηση στην σπειραματική υπερδιήθηση, η οποία επάγει την μεσαγγειακή υπερπλασία. Η εξωκυττάρια ουσία αυξάνεται με την εναπόθεση φιβρονεκτίνης και κολλαγόνο τύπου IV, τραυματίζει περαιτέρω τα ποδοκύτταρα και προκαλεί σπειραματοσκλήρυνση. Υψηλή διήθηση της γλυκόζης μέσω των υποδοχέων SGLT2 μπορεί να ενεργοποιήσει πρωτεΐνες, οι οποίες σχετίζονται με την απόπτωση μέσα στα επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα.(63) Οι αναστολείς των SGLT2 θα μπορούσαν να τροποποιήσουν το οξειδωτικό stress και την ενδοσπειραματική φλεγμονή ώστε να υποχωρήσει η ίνωση. Η χρόνια έκθεση στο οξειδωτικό stress ενεργοποιεί την προς τα κάτω ρύθμιση της φλεγμονής και την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών που σχετίζονται με την ίνωση, όπως ο TGF- β 1 και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.(64) Οι SGLT2i φάνηκαν να μειώνουν την μεσεγγυματική μετατροπή των επιθηλιακών κυττάρων, ρυθμίζοντας τον miR21,(65) και να μειώνουν τη φλεγμονή που επάγεται από τα λιπίδια μέσω των CD68 μακροφάγων. (66)Επομένως, έχει φανεί ότι η χορήγηση SGLT2i μπορεί να αποτρέψει την απόπτωση των ποδοκυττάρων και των μεσαγγειακών κυττάρων. Σε άλλη μελέτη, η χορήγηση των SGLT2i μέσω της μείωσης του αγγειοτενσινογόνου και της κυτοκίνης τύπου 1 θα μπορούσε να περιορίσει την μεσαγγειακή υπερπλασία. (67)

B. Έμμεσοι νεφρικοί προστατευτικοί μηχανισμοί

1. Μείωση αρτηριακής πίεσης

Η αγωγή με τους SGLT2i συνοδεύεται από ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, συστολικής και διαστολικής 4-6mmHg και 1-2mmHg αντίστοιχα.(68) Η εμπαγλιφλοζίνη ελάττωσε την ΑΠ σε ασθενείς dipper και non-dipper σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II. (69) Η ελάττωση της ΑΠ φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την αντιδιαβητική και τη διουρητική δράση, αφού διατηρείται και σε προχωρημένα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας, στα οποία και η ωσμωτική διούρηση και η υπογλυκαιμική δράση των φαρμάκων ελαττώνονται δραματικά. (70) Έχει προταθεί ως μέσο η άμεση αγγειοδιαστολή σε ενδοθηλιακό επίπεδο από την αναστολή του NHE (Na^+/H^+ ανταλλαγή) και η μείωση του ενδοκυττάριου Ca^{++} . (71) Επιπλέον, οι SGLT2i φαίνεται να ασκούν δράση όχι μόνο στον άξονα RAAS αλλά και στο συμπαθητικό σύστημα συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας (arterial stiffness).(72) Η εμπαγλιφλοζίνη φάνηκε να αποκαθιστά την ακεραιότητα του γλυκοκάλυκα του ενδοθηλίου σε ανθρώπινα κύτταρα αορτής οδηγώντας σε αθηροπροστατευτική δράση.(73) Η ωφέλιμη δράση των SGLT2i στον γλυκοκάλυκα προάγει την αγγειακή ακεραιότητα μέσω μείωσης του οξειδωτικού stress, της φλεγμονής, αυξάνοντας το NO και αποτρέποντας τελικά την αρτηριακή σκληρία που οδηγεί στην αρτηριακή υπέρταση. (74,75)

2. Επίδραση στο Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

Η ελάττωση της ΑΠ που προκαλούν οι SGLT2i δεν συνοδεύεται από αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Παρόλο που προκαλούν ωσμωτική διούρηση, μείωση της ΑΠ και του ΣΒ δεν φαίνεται να αυξάνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η αναστολή του SGLT2 με καναγλιφλοζίνη σε επίμυες Schlager (BPH/2J), γενετικά τροποποιημένοι με υπερδιέγερση του ΣΝΣ, μείωσε την ΑΠ και η μείωση αυτή συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της έκφρασης της υδροξυλάσης της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης του νεφρικού ιστού, ενώ παράλληλα ελαττώθηκε και η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη του τοιχώματος της αορτής, με συνέπεια την αποκατάσταση της αγγειοδιασταλτικής επίδρασης της ακετυλοχολίνης στο αγγείο. (59,76)

3. Επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι σημαντική για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και χρόνιας νεφρικής νόσου που σχετίζεται με τον ΣΔ.(77) Σε απάντηση της μειωμένης νεφρικής άρδευσης και του νατρίου που φτάνει στην πυκνή κηλίδα τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής αυξάνουν την έκκριση της ρενίνης.(78) Οι SGLT2i στην αρχή λόγω της νατριούρησης που προκαλούν μπορεί να αυξήσουν το σύστημα PAA. Σε μη διαβητική ΧΝΝ σε ζωικό μοντέλο, η ρενίνη του πλάσματος ήταν στατιστικά σημαντικά επηρεασμένη με την χρόνια χρήση των SGLT2i. (79)Κλινικά συμπτώματα όπως πολυουρία, πολυδιψία αναπτύσσονται στα αρχικά στάδια θεραπείας με SGLT2, υποδεικνύοντας

αυξημένη διούρηση και αρνητικό ισοζύγιο υγρών.(80) Η χορήγηση των SGLT2i σε ζωικό μοντέλο με παχυσαρκία έδειξε βραχυπρόθεσμα μείωση του συνολικού όγκου του νερού και νατριούρηση. (81)Άλλη μελέτη με πιο μακροπρόθεσμη χορήγηση των SGLT2 έδειξε αυξημένη νατριούρηση μόνο τις πρώτες μέρες. (82)Επομένως, η διουρητική δράση των SGLT2i ακολουθείται με μία φυσιολογική προσαρμοστική φάση.

Ασθενείς με ΣΔ τύπου I μετά τη χορήγηση των SGLT2i αύξησαν τη νεφρική απέκκριση του αγγειοτενσινογόνου, πιθανώς λόγω της ενεργοποίησης του ενδονεφρικού συστήματος PAA. Επίσης σημειώνεται ότι σε αυτούς τους ασθενείς φάνηκε να είναι αυξημένη και η απέκκριση των ACE, ACE2. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι η θεραπεία με SGLT2i οδηγούν σε μείωση του ενδαγγειακού όγκου, η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος PAA και αυξημένη απέκκριση των συστατικών του. Βέβαια σε αρουραίους με ΣΔ τύπου II η χορήγηση των SGLT2i οδήγησε σε σημαντική μείωση του αγγειοτενσινογόνου.(83) Επιπλέον, μελέτες με ζωικά μοντέλα με ΧΝΝ έδειξαν ότι η θεραπεία με SGLT2i τροποποιεί τη νεφρική λειτουργία μέσω ενεργοποίησης του συστήματος RAA. Κλινική μελέτη με ΣΔ τύπου II αποκάλυψε ότι η θεραπεία με SGLT2i για ένα μήνα αύξησε σημαντικά την ενεργότητα της ρενίνης αλλά όχι την συγκέντρωση της αλδοστερόνης στο πλάσμα. (84)Μετά από 6 μήνες, ούτε η ενεργότητα του πλάσματος της ρενίνης ούτε το κλάσμα αλδοστερόνης/ρενίνης είχαν αλλάξει σημαντικά. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι SGLT2i δεν ενεργοποιούν το σύστημα PAA μακροπρόθεσμα, το οποίο αποτρέπει καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα που επάγονται από το PAAΣ.(85)

4. Επίδραση στα επίπεδα του Ουρικού Οξέος

Οι SGLT2i αυξάνουν σημαντικά τη νεφρική κάθαρση του ουρικού οξέος, καθώς η γλυκόζη ανταγωνίζεται το ουρικό οξύ για την επαναρρόφηση της δια του μεταφορέα-1 του ουρικού οξέος (Urate transporter-1, URAT-1) στο εγγύς εσπειραμένο αλλά και γιατί οι SGLT2i έχουν απευθείας ανασταλτική δράση στον μεταφορέα αυτό. Είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια υπερουραιμία ενοχοποιείται για αύξηση του οξειδωτικού stress, λόγω διαταραχής της μιτοχονδριακής λειτουργίας, και οδηγεί σε αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων και εν μέρει στη διάμεση νεφρική ίνωση. Ένας από τους μηχανισμούς που προκαλεί φλεγμονή είναι η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας λόγω μειωμένης παραγωγής και βιοδιαθεσιμότητας του NO. Επομένως, τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος και τα επίπεδα στον ορό και αυξάνουν τη παραγωγή και δράση του NO, αναστέλλοντας την ίνωση και βελτιώνοντας τον αγγειακό τόνο. (86)

5. Επίδραση στο ισοζύγιο των υγρών και στη νατριούρηση

Αρχικά η διουρητική και νατριουρητική δράση των SGLT2i αποδόθηκε στην ωσμωτική διούρηση (λόγω της γλυκοζουρίας). Το γεγονός όμως πως αυτή διατηρείται και σε προχωρημένα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας, στα οποία η αποβολή της γλυκόζης ελαττώνεται σημαντικά, κατέστησε φανερό πως τα φάρμακα αυτά έχουν άλλη επίδραση στα συστήματα χειρισμού του νατρίου στο νεφρικό σωληνάριο. Επιπλέον, η ωσμωτική διούρηση των SGLT2i φαίνεται να διαφέρει από άλλες μορφές διουρητικών φαρμάκων. Τα περισσότερα διουρητικά (θειαζιδικά, αγκύλης, καλιοσυντηρητικά) δρουν μειώνοντας άμεσα την επαναρρόφηση του Na^+ και το H_2O ακολουθεί

παθητικά. Αντίθετα, οι SGLT2i με την ωσμωτική διούρηση (επιπρόσθετα με την άμεση δράση στο εγγύς εσπειραμένο) δρουν μειώνοντας την επαναρρόφηση του H_2O και η μείωση της επαναρρόφησης του Na^+ γίνεται έμμεσα. Επομένως, οι SGLT2i εκτιμάται ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερη κάθαρση ελεύθερου ύδατος σε σχέση με των διουρητικών. Επομένως, με αυτό τον τρόπο φαίνεται να προάγουν την αποβολή του H_2O όχι μόνο από τον ενδαγγειακό χώρο όπως συμβαίνει με τα διουρητικά αλλά και από το διάμεσο χώρο. (87)

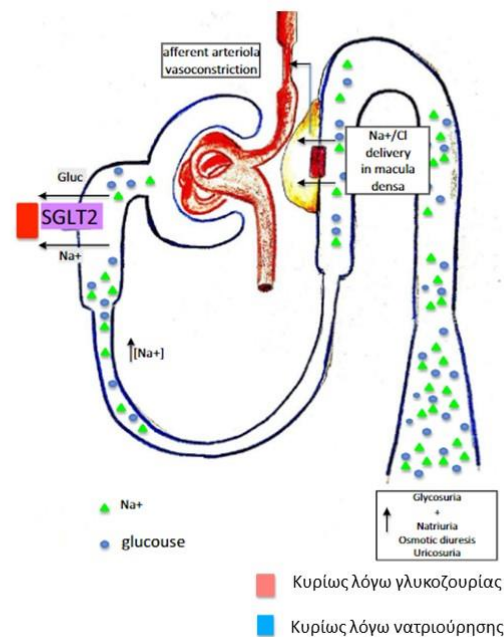
6. Επίδραση στο μεταβολισμό

Προάγοντας την γλυκοζουρία, οι SGLT2i προκαλούν αρνητικό ισοζύγιο στο μεταβολισμό. Η νταπαγλιφλοζίνη έχει φανεί να βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό, οδηγώντας σε μείωση του σωματικού βάρους και του σπλαχνικού λίπους. Επιπλέον, οι SGLT2i προκαλούν στροφή στη χρήση της γλυκόζης στη χρήση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) μειώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα τοξικών μεταβολιτών των λιπιδίων. Αυτές οι επιδράσεις εμποδίζουν προφλεγμονώδεις και ινωτικές διαδικασίες να εξελιχθούν.

7. Επίδραση στην φλεγμονή

Στο ΣΔ η χρόνια φλεγμονή είναι συχνό χαρακτηριστικό λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη μη ελεγχόμενη απελευθέρωση της αδιποκίνης. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με SGLT2i μπορεί να μειώσει τα επίπεδα πολλών κυτοκινών, όπως ο TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-6 (interleukin-6), CRP (high-sensitivity C-reactive protein), NF- κ B, λεπτίνη. Οι

ανοσορρυθμιστικοί μηχανισμοί των SGLT2i είναι πολυπαραγοντικοί, οι οποίοι κυρίως βελτιώνονται με τις διαταραχές στο μεταβολισμό (με τη ρύθμιση της γλυκόζης και τη μείωση του σωματικού βάρους) και την μείωση του ουρικού οξέος. (51) (88)Επιπλέον, η αναστολή των SGLT2 μπορεί να βελτιώσει τη καρδιακή φλεγμονή τροποποιώντας τον φαινότυπο των μακροφάγων.



Άμεσες νεφρικές επιδράσεις

1. Ωσμωτική διούρηση
2. Μείωση κατανάλωσης οξυγόνου
3. Μείωση οξειδωτικού stress και φλεγμονής
4. Μείωση ενδοσπειραματικής υπέρτασης

Έμμεσες νεφρικές επιδράσεις

1. Μείωση αρτηριακής πίεσης
2. Μείωση σωματικού βάρους
3. Μείωση οξειδωτικού stress και φλεγμονής
4. Αύξηση της απέκκρισης του ουρικού οξέος
5. Μείωση του συνολικού όγκου πλάσματος
6. Ενεργοποίηση του ΣΡΑΑΣ
7. Ρύθμιση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Εικόνα 2. Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στο νεφρό με άμεσες και έμμεσες επιδράσεις που προσφέρουν νεφροπροστασία. (89)

ΝΕΦΡΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΔ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΧΝΝ

1. Μείωση στην εξέλιξη της αλβουμινουρίας

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη EMPA-REG OUTCOME συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΣΔ τύπου II και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου με μέση τιμή eGFR 74 ± 21 mL/min/1.73 m² (κανένας ασθενής με eGFR <30 mL/min/1.73 m²), ενώ το 25.9% των ασθενών παρουσίαζε eGFR <60 mL/min/1.73 m². Αρχικά, 59.4% των ασθενών δεν είχαν αλβουμινουρία, 29% είχαν μικροαλβουμινουρία και 11% είχαν μακροαλβουμινουρία. Το καταληκτικό νεφρικό σημείο αφορούσε την παρουσία ή εξέλιξη της νεφρικής νόσου (π.χ εξέλιξη της μακροαλβουμινουρίας, διπλασιασμός της τιμής της κρεατινίνης, έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης, ή θάνατος από νεφρικά αίτια) και ήταν αισθητά μικρότερο στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα Placebo (HR = 0.61, 95% CI 0.53–0.70, p<0.004). Επιπλέον, κάθε υποκατηγορία του τελικού νεφρικού σημείου παρουσίαζε στατιστικά σημαντικό μικρότερο κίνδυνο. Παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της εξέλιξης της μακροαλβουμινουρίας στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη σε σχέση με την ομάδα Placebo. (90) Στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης, το 11.2% των ασθενών παρουσίασε εξέλιξη της μακροαλβουμινουρίας σε σχέση με το 16.2% της ομάδας placebo, δηλαδή μείωση 32% του σχετικού κινδύνου. Post hoc αναλύσεις έδειξαν ότι η χρήση της εμπαγλιφλοζίνης είναι ωφέλιμη στο βαθμό της καθυστέρησης της εξέλιξης της νεφρικής νόσου ανεξάρτητα από τη διακύμανση της αλβουμινουρίας και του eGFR.

Αργότερα η μελέτη CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) program συμπεριέλαβε ασθενείς με eGFR >30 mL/min/1.73 m² με

μέση τιμή 76.5 ± 20.5 ml/min/1.73 m² και το 20.1% να παρουσιάζει eGFR < 60 ml/min/1.73 m². Όσον αφορά την αλβουμινουρία, το 69.8% των ασθενών δεν είχε παθολογική τιμή, το 22.6% είχε μικροαλβουμινουρία και το 7.6% είχε μακροαλβουμινουρία. Το καταληκτικό νεφρικό σημείο (π.χ μείωση 40% του eGFR που διατηρείται σε 2 μετρήσεις, εξάρτηση από αιμοκάθαρση ή θάνατος από νεφρικά αίτια ήταν λιγότερο πιθανά στην ομάδα που έλαβε καναγλιφλοζίνη σε σχέση με την ομάδα placebo (HR = 0.60, 95% CI 0.47–0.77, p < 0.001). Όσον αφορά την αλβουμινουρία, η καναγλιφλοζίνη σχετίστηκε με 37% μείωση στην εξέλιξη της μακροαλβουμινουρίας σε σχέση με την ομάδα Placebo (HR: 1.70; 95% CI: 1.51 - 1.91). (91) Σε μια πρόσφατη μετανάλυση που συμπεριέλαβε 40 τυχαιοποιημένες μελέτες με χορήγηση SGLT2i, ειδικά καναγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη φάνηκε ότι σε ασθενείς με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια βελτίωσαν την αλβουμινουρία και παρατηρήθηκε πιο αργή εξέλιξη σε μακροαλβουμινουρία. (92)

2. Μείωση στο διπλασιασμό της τιμής της κρεατινίνης

Στην EMPA-REG OUTCOME, ο διπλασιασμός της τιμής της κρεατινίνης συνέβη στο 1.5% των ασθενών που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη σε σχέση με το 2.3% των ασθενών που έλαβαν placebo, δηλαδή μία μείωση στο 44% (HR=0.56; 95% CI: 0.39 - 0.79; p < 0.001). (90) Επιπλέον, παρόλο που φάνηκε μία αρχική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, ακολούθησε με μία επιστροφή στο baseline στους ασθενείς με νεφρική νόσο, αλλά επιπλέον η τιμή της κρεατινίνης διατηρήθηκε και δεν αυξήθηκε σε ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο. (92)

Στη μελέτη CREDENCE φάνηκε τις πρώτες 3 εβδομάδες της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη μείωση του eGFR σε σχέση με την ομάδα placebo (-1.85 ± 0.13 vs. -4.59 ± 0.14 ml/min/1.73 m²/year). (15)

Στη μελέτη Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m². Όσον αφορά την αλβουμινουρία, 67.9% είχε νορμοαλβουμινουρία, 23.4% είχε μικροαλβουμινουρία και 6.8% είχε μακροαλβουμινουρία. Το καταληκτικό νεφρικό σημείο, το οποίο αποτελούσε την $\geq 40\%$ μείωση στο eGFR με όριο < 60 ml/min/1.73m², την εμφάνιση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή νεφρική μεταμόσχευση και θάνατος από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια, παρουσίαζε χαμηλότερο ποσοστό στην ομάδα της νταπαγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα placebo (HR = 0.76, 95% CI 0.67–0.87, $p < 0.001$)(14)

3. Μείωση στην εξέλιξη σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου

Στην EMPA-REG OUTCOME, η εξωνεφρική κάθαρση ξεκίνησε στο 0.3% των ασθενών με SGLT2i σε σχέση με το 0.6% στην ομάδα placebo με στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση στο κίνδυνο 55% (R: 0.45; 95% CI: 0.21 - 0.97; $P = 0.04$). (90) Στο CANVAS program καταγράφηκε 40% μείωση του κινδύνου στο νεφρικό καταληκτικό σημείο, συμπεριλαμβανομένου την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση, μείωση του eGFR ή θνητότητα από νεφρικά αίτια (HR: 0.60; 95% CI: 0.47 - 0.77). (91)

4. Μακροχρόνια επίδραση στη νεφρική λειτουργία

Στην EMPA-REG OUTCOME ο eGFR μειώθηκε μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες μετά την προσθήκη της εμπαγλιφλοζίνης με εβδομαδιαία μείωση 0.62 ± 0.04 mL/min/1.73m² στη δοσολογία των 10mg και 0.82 ± 0.04 mL/min/1.73 m² στη δοσολογία των 25mg, σε σχέση με μικρή αύξηση του eGFR (0.01 ± 0.04 mL/min/1.73m²) σε ασθενείς που λάμβαναν placebo. Σε μακροχρόνια παρακολούθηση στην ομάδα μελέτης, ο eGFR παρέμεινε σταθερός, ενώ στην ομάδα Placebo μειώθηκε. Καταγράφηκε ετήσια μείωση 0.19 ± 0.11 mL/min/1.73m² στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης και 1.67 ± 0.13 mL/min/1.73 m² στην ομάδα Placebo ($p < 0.001$). (90)

Στο CANVAS program μετά τη μείωση του eGFR με την καναγλιφλοζίνη (76 μέχρι 73 mL/min/1.73 m²) στους 3 μήνες, παρέμεινε σταθερός για τα επόμενα 6 χρόνια, ενώ στην ομάδα Placebo μειώθηκε. (91) Σε πληθυσμούς με χρόνια νεφρική νόσο, οι SGLT2i σχετίστηκαν με αρχική μείωση του eGFR, ακολουθούμενη με επιστροφή στο baseline. Σε ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο (ανάλυση 17 μελετών) έδειξε όχι στατιστικά σημαντική αλλαγή του eGFR με SGLT2i σε σχέση με την ομάδα Placebo (μέση διαφορά= 0.51 mL/min/1.73 m²; $p = 0.403$). (92) Στη μελέτη DECLARE-TIMI trial τα καταληκτικά νεφρικά σημεία, δηλαδή μείωση του eGFR >40% κάτω από το επίπεδο των 60ml/min/1.73m², μείωση στην εξέλιξη σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή μείωση του θανάτου από νεφρική αιτία, φάνηκαν βελτιωμένα στην ομάδα με λήψη νταπαγλιφλοζίνη σε σχέση με την ομάδα Placebo (HR: 0.53; 95% CI: 0.43 - 0.66). (14)

Σε μετα-ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων μελετών (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, και DECLARE-TIMI 58) αποκαλύφθηκε μείωση στο 45%

στον κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου (HR: 0.55; 95% CI: 0.48 - 0.64, $p < 0.0001$) και αυτό το όφελος ήταν υπαρκτό με ή χωρίς αθηροσκληρωτική νόσο. (36)

Σε αντίθεση, με τις προαναφερόμενες μελέτες που έχουν δείξει νεφρικό όφελος με τη χρήση των SGLT2i, η μελέτη VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardio-Vascular outcomes trial) ανέφερε ότι η χρήση της ερτουφλιγλοζίνης δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική σχέση στη μείωση του κινδύνου για το καταληκτικό νεφρικό σημείο (θάνατος από νεφρικά αίτια, ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης ή διπλασιασμού της τιμής κρεατινίνης) αν και παρατηρήθηκε μία τάση προς νεφρικό όφελος. (35)

(93) Παρόλο αυτά, περαιτέρω αναλύσεις λαμβάνοντας υπόψιν παρόμοια καταληκτικά νεφρικά σημεία, μείωση αλβουμινουρίας και διατήρησης του eGFR στο χρόνο, ανάμεσα σε διάφορους SGLT2i ανέδειξαν ποικίλο όφελος που κυμαίνεται από 30-50% μεγαλύτερο από την ομάδα placebo.

5. Επίδραση στην οξεία νεφρική βλάβη

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις αναφέρουν επίσης ότι η αναστολή των SGLT2 σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης. (94) Η θεραπεία με νταπαγλιφλοζίνη μείωσε τα επίπεδα βιοδεικτών στα ούρα που σχετίζονται με σπειραματική και σωληναριακή βλάβη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II (95), μία επίδραση που φάνηκε και σε ζωικά μοντέλα (50). Παρόλο αυτά, ποντίκια γενετικά τροποποιημένα με εξάλειψη των SGLT2 υποδοχέων δε φάνηκε να επωφελούνται στη διατήρηση του eGFR μετά από βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ή στην αποκατάσταση του νεφρικού σωληναρίου. (96) Αντίθετα, σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με εξάλειψη του υποδοχέα

SGLT1 φάνηκε να μην επηρεάζεται η ευπάθεια στο αρχικό νεφρικό ερέθισμα αλλά επηρεάστηκε η νεφρική αποκατάσταση. (97)

ΝΕΦΡΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΣΔ

Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δε διενεργήθηκαν για να αποδείξουν το νεφρικό όφελος των SGLT2i σε ασθενείς χωρίς ΣΔ. Πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για τη χρήση τους σε πληθυσμό μη διαβητικό προκύπτουν από υποαναλύσεις, οι οποίοι ασθενείς είναι κατά κύριο λόγο με ΧΝΝ.

Στη μελέτη Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (RCT CREDENCE) (15) ήταν η πρώτη κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε να αξιολογήσει τη νεφρική πρόγνωση σε μία μεγάλη κοόρτη ασθενών 4401 με ΣΔ τύπου II και χρόνια νεφρική νόσο. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με eGFR 30-90ml/min/1.73m² (τουλάχιστον το 60% είχε eGFR 30-60ml/min/1.73m²) και μακροαλβουμινουρία. Η μελέτη επιβεβαίωσε το θετικό αποτέλεσμα της καναγλιφλοζίνης στο νεφρό σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και αξιοσημείωτα διακόπηκε πρόωρα λόγω του ξεκάθਾਰου οφέλους. Πρωτεϊνουρικοί ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2 και 3 υπό θεραπεία με SGLT2i έδειξαν στατιστικώς σημαντική μείωση για το πρωτογενές καταληκτικό νεφρικό σημείο, που αφορούσε διπλασιασμό της τιμής κρεατινίνης, ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης, θάνατος από νεφρικά ή καρδιακά αίτια σε μία περίοδο παρακολούθησης 2.6 έτη (HR 0.70, 95% CI 0.59–0.82, p< 0.0001). Επίσης σημαντικό, τα οφέλη της καναγλιφλοζίνης φαίνεται να είναι μεγαλύτερα σε ασθενείς με χειρότερη αρχική νεφρική λειτουργία και αλβουμινουρία. Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν το 15% είχε επιβεβαιωμένη καρδιακή ανεπάρκεια και το δευτερογενές

καταληκτικό σημείο της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν εμφανώς μειωμένο στην ομάδα του φαρμάκου. (HR 0.61, 95% CI 0.47–0.80, $p < 0.001$).

Πιο πρόσφατα στη μελέτη DAPA-CKD(11) φάνηκε νεφρικό όφελος σε ασθενείς με ΧΝΝ και αλβουμινουρία ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι ΣΔ. Αποκλείστηκαν ασθενείς που παρουσίαζαν πολυκυστική νόσος νεφρών, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ANCA σχετιζόμενη αγγειίτιδα ή είχαν λάβει ανοσοκαταστολή το προηγούμενο 6μηνο. Σε αυτή τη μελέτη ασθενείς με ΣΔ (68%) και χωρίς (32%) με μέση τιμή eGFR 25-75ml/min/1.73m² και τιμή αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων UACR 949mg/g (200-5000mg/g) και το 97% των ασθενών λάμβανε ταυτόχρονα ACEi ή ARB. Τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν νταπαγλιφλοζίνη ή placebo. Οι νεφρικές παθήσεις που συμπεριλήφθηκαν αποτελούνταν από: ισχαιμική/υπερτασική νεφροσκλήρυνση, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα (IgA Νεφροπάθεια, Μεμβανώδης σπειραματοπάθεια, Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων), χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, αποφρακτική ουροπάθεια και ΧΝΝ σε έδαφος χρόνιας πυελονεφρίτιδας. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελούσε τη μείωση της πτώσης του eGFR τουλάχιστον 50%, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και θάνατος από νεφρικά ή καρδιακά αίτια. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω του φανερού οφέλους στην ομάδα που έλαβε το φάρμακο. Σε διάστημα 2.4 έτη η νταπαγλιφλοζίνη μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο για τα νεφρικά συμβάντα (HR 0.56, 95% CI 0.45–0.68; $p < 0.001$), όπως και τον κίνδυνο για θάνατο από καρδιακά αίτια ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (HR 0.71, 95% CI 0.55–0.92; $p = 0.009$). Αυτό το όφελος παρατηρήθηκε και στους ασθενείς με ΣΔ (36% μείωση του κινδύνου) και ακόμη περισσότερο σε

ασθενείς χωρίς ΣΔ (50% μείωση κινδύνου). Επομένως, η μελέτη DAPA-CKD συνέβαλλε στη γνώση που πρόσφερε η CREDESCENCE, επεκτείνοντας τη νεφροπροστασία των SGLT2i σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ΣΔ.

Σε εξέλιξη μελέτες

Η μελέτη EMPA-KIDNEY η οποία βρίσκεται υπό εξέλιξη αναμένεται να επιβεβαιώσει και να επεκτείνει τα αποτελέσματα της DAPA-CKD μελετώντας τη δράση της εμπαγλιφλοζίνης σε μία κοόρτη 6000 ασθενών με ΧΝΝ, κυρίως ασθενείς χωρίς ΣΔ και με σχετικά χαμηλό επίπεδο αλβουμινουρίας.

ΝΕΦΡΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΣΔ

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως με ή χωρίς ΣΔ, η DAPA-HF και η EMPEROR-REDUCED έχουν καταγράψει νεφρικό όφελος σε αυτούς τους ασθενείς. Συνοπτικά, η μελέτη DAPA-HF με 4744 συμμετέχοντες και καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως που παρουσίαζαν μέση τιμή eGFR 66ml/min/1.73m² (±19) με 58% των ασθενών να μην πάσχουν από ΣΔ. Οι ασθενείς έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη έναντι placebo ενώ δε φάνηκε ξεκάθαρο νεφρικό όφελος, με καταληκτικό νεφρικό σημείο ≥50% μείωση του eGFR (HR=0.71, 95%CI 0.44-1.16), αλλά πιθανώς αυτό να οφείλεται στο ότι οι αναλύσεις έγιναν με λίγα αποτελέσματα (67 events) και σε σύντομο χρονικό διάστημα 1.5 έτη. (98)

Η EMPEROR-REDUCED συμπεριέλαβε 3730 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως και μέση τιμή eGFR 62ml/min/1.73m² (±22) και περίπου το 50% των ασθενών δεν παρουσίασε ΣΔ. Οι ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη έναντι Placebo. Η χρήση της εμπαγλιφλοζίνης μείωσε κατά 50% τον κίνδυνο για εξέλιξη της νεφρικής νόσου (HR=0.50, 95%CI 0.32-0.77; 88 events over 1.3 years median follow-up) με καταληκτικό σημείο την ≥40% μείωση του eGFR. (99)

Η EMPEROR-PRESERVED συμπεριέλαβε 5988 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως και το 51% δεν παρουσίαζε ΣΔ. Μέση αρχική τιμή eGFR 61±20ml/min/1.73m². Σε αυτόν τον πληθυσμό δε

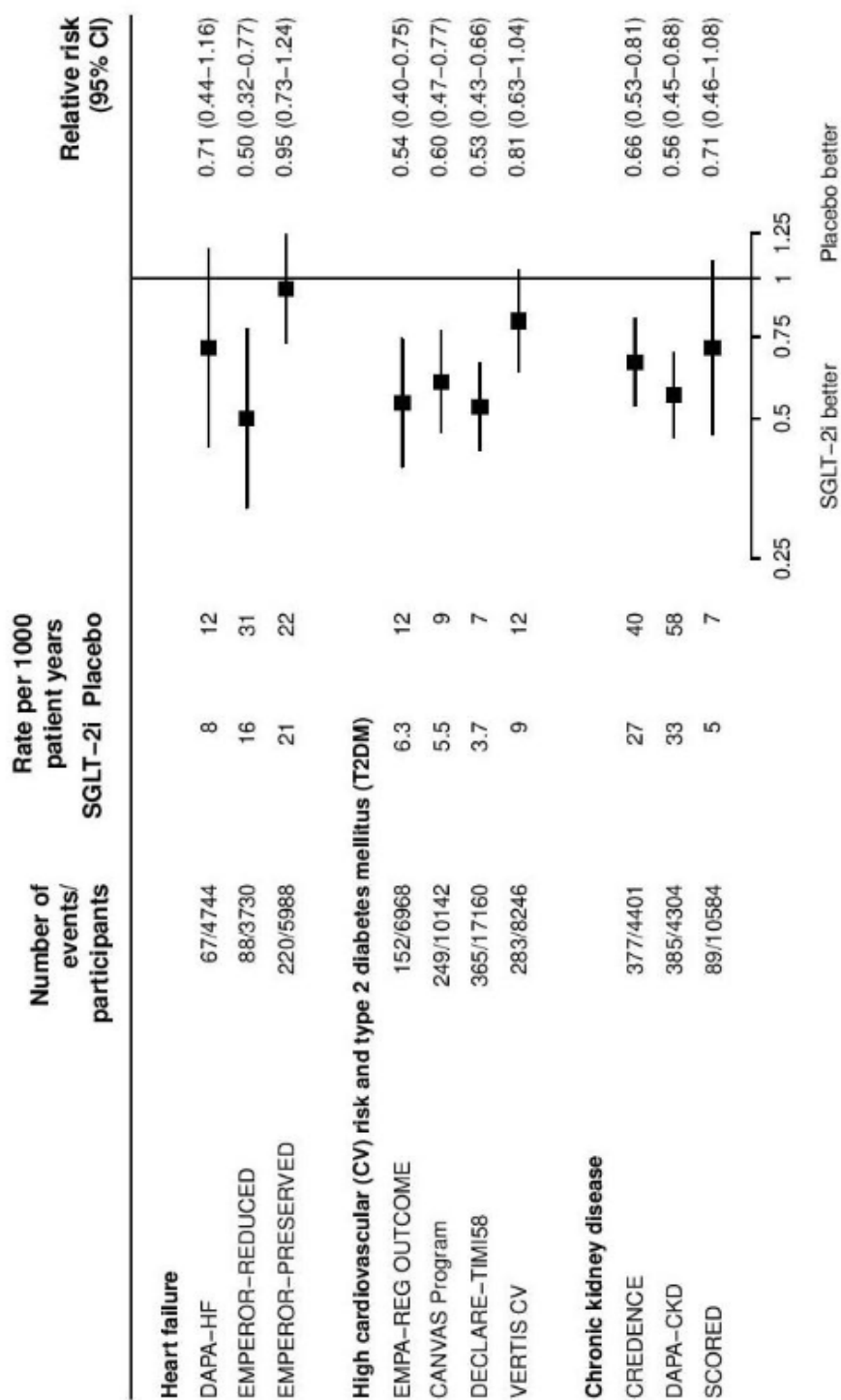
φάνηκε νεφρικό όφελος, όπως αυτό ορίστηκε με καταληκτικό νεφρικό σημείο ($\geq 40\%$ μείωση του eGFR, HR 0.95, 0.73-1.24; 220 events). (31)

Δεν προκύπτουν αρκετά επεισόδια σε αριθμό με εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου από τις παραπάνω κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς ΣΔ. Αυτά τα δεδομένα εγείρουν την υποψία ότι πιθανώς οι SGLT2i να μην ωφελούν ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς αλβουμινουρία, καθώς στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως σε χαμηλά επίπεδα. Παρόλο που το νεφρικό όφελος σε αυτές τις μελέτες δεν είναι ξεκάθαρο, οι αναλύσεις για μακροπρόθεσμο όφελος για την ετήσια μεταβολή του eGFR (slope) φαίνεται να υπάρχει. Στην EMPEROR-REDUCED η διαφορά στην ετήσια μεταβολή του eGFR ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10mg έναντι Placebo ήταν (-0.55 vs. -2.28 mL/min/1.73m² ανά έτος, $p < 0.001$) περίπου διπλάσια αν λάβει κανείς υπόψιν και την αρχική μείωση του eGFR που παρατηρείται. Στη μελέτη DAPA-HF βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ετήσια μεταβολή του eGFR περίπου 1.7 mL/min/1.73m², και πιο αναλυτικά ως 1.4 mL/min/1.73m² σε ασθενείς χωρίς ΣΔ και 2.3 mL/min/1.73m² σε ασθενείς με ΣΔ. Στην EMPEROR-PRESERVED η πτώση της μείωσης της μεταβολής του eGFR ήταν 1.4 (1.1-1.7) mL/min/1.73m² μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη έναντι placebo.

Μελέτη	Ασθενείς (n)	Φάρμακο	Μέση παρακολούθηση (έτη)	eGFR Μέση τιμή	Καταληκτικό νεφρικό σημείο	HR/p value
EMPA-REG OUTCOME	7020	Εμπαγλιφλοζίνη	3.1	74.2 ml/min/1.73m ²	Ανάγκη εξωνεφρικήςκάθαρσης	p=0.004
CANVAS TRIAL	10.142	Καναγλιφλοζίνη	2.4	76.7 ml/min/1.73m ²	40% μείωση eGFR Θάνατος από νεφρικά αίτια ή ανάγκη από εξωνεφρική κάθαρση	HR 0.695% CI 0.47-0.77
DECLARE-TIMI58	17.160	Νταπανγλιφλοζίνη	4.2	85.4 ml/min/1.73m ²	40% μείωση eGFR Θάνατος από καρδιαγγειακά ή νεφρικά αίτια ανάγκη από εξωνεφρική κάθαρση	HR 0.76 p<0.001
DAPA-HF	4744	Νταπανγλιφλοζίνη	1.6	66 ml/min/1.73m ²	Παραμονή ≥ 50% μείωση του eGFR Ανάγκη από εξωνεφρική κάθαρση θάνατος από νεφρικά αίτια	HR 0.71 CI 0.44-1.16 p=0.17
CREDENCE TRIAL	4401	Καναγλιφλοζίνη	2.6	56.3 ml/min/1.73m ²	Τελικό στάδιο ΧΝΝ (αμφοκάθαρση, μεταμόσχευση, ή διατήρηση του eGFR<15ml/min) Δυσλειτουργικός τύπος κρεατινίνης θάνατος από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια	HR 0.70 95% CI 0.59-0.82 p=0.00001
DAPA-CKD		Νταπανγλιφλοζίνη	2.4	43.2 ml/min/1.73m ²	50% μείωση eGFR Ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση θάνατος από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια	HR=0.61 95%CI 0.51-0.7
EMPEROR-REDUCED	3730	Εμπαγλιφλοζίνη	1.3	62 ml/min/1.73m ²	≥40% μείωση eGFR	HR=0.50 95%CI 0.32-0.77
EMPEROR-PRESERVED	5988	Εμπαγλιφλοζίνη	2.1	50.2 ml/min/1.73m ²	≥40% μείωση του eGFR	HR 0.95, 95% CI 0.73-1.24

Εικόνα2. Περίληψη αποτελεσμάτων σε μελέτες με SGLT2 αναστολείς.

[τροποποιημένο από (89)]



Εικόνα 4. Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου ανά πληθυσμό και μελέτη (100)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρόλο που οι SGLT2i αρχικά σχεδιάστηκαν και αναπτύχθηκαν ως φάρμακα για αντιδιαβητική χρήση, με σκοπό τη μείωση της υπεργλυκαιμίας, απρόσμενα κατέγραψαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο θανάτου, καρδιαγγειακών συμβάντων και εξέλιξης της ΧΝΝ ακόμη και σε απουσία ΣΔ. Από διάφορες μελέτες φάνηκε ξεκάθαρα το νεφρικό όφελος, αρχικά αξιολογήθηκε η χρήση τους σε ήπια ΧΝΝ, αλλά και στη συνέχεια σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσο. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα να θεωρηθούν οι SGLT2i φάρμακα με δυνατότητα καθυστέρησης εμφάνισης και εξέλιξης της νεφρικής νόσου, ανεξάρτητα από την υπογλυκαιμική τους απόδοση. Επιπλέον, η επίδραση στη νεφροπροστασία φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τον eGFR και την αλβουμινουρία. Τα τελευταία χρόνια με την ολοκλήρωση πολλών κλινικών μελετών με τη χρήση των SGLT2i στο ΣΔ τύπου II και προσφέροντας ξεκάθαρο καρδιονεφρικό όφελος έχουν συμπεριληφθεί πλέον σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, όπως της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association-ADA), Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας, ESC Guidelines for Treatment of Chronic HFrEF 2021, Παγκόσμιας Νεφρολογικής Κοινότητας- KDIGO 2020 για τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας και από την Αγγλική Νεφρολογική Εταιρεία (UKKA) με clinical practice guideline 2021 για τη χρήση τους και σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ΣΔ.(10,101–103)

Η ΧΝΝ στο ΣΔ είναι αρκετά συχνή και αποτελεί σημαντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ αυτός ο πληθυσμός αποτελεί και την πιο συχνή αιτία ΧΝΝΤΣ υπό

εξωνεφρική κάθαρση. Τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα που διαθέτουμε για την επιβράδυνση της νεφρικής εξέλιξης (διόρθωσης υπεργλυκαιμίας, αρτηριακής πίεσης, άσκηση, δίαιτα, φάρμακα RAASi) δεν είναι αρκετά για την αποφυγή του κινδύνου εξέλιξης. Η προσθήκη των SGLT2i στην ήδη υπάρχουσα θεραπευτική φαρέτρα προσφέρει μεγαλύτερο όφελος.

Η μελέτη CREDENCE απέδειξε το ρόλο της καναγλιφλοζίνης στη μείωση του κινδύνου για ΧΝΝ ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο, και στη μείωση καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και ΧΝΝ. Μετά την ολοκλήρωση της παραπάνω μελέτης το European Medicines Agency's (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) υιοθέτησε θετική άποψη για την επέκταση της χρήσης της καναγλιφλοζίνης (στην ελάχιστη δόση των 100mg) για την πρόληψη των νεφρικών συμβάντων.

Σε συνάρτηση με τη μελέτη CREDECNE, σε post-hoc ανάλυση με 2 κλινικών μελετών με ερτουγλιφλοζίνη, νεότερο φάρμακο με υψηλή εκλεκτικότητα στην αναστολή των SGLT2 υποδοχέων επιβεβαίωσε ότι μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας, η τιμή του eGFR ήταν υψηλότερη και της αλβουμινουρίας μειωμένη σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν, αν και διαφορά στην HbA1c δεν παρατηρήθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η επίδραση στο νεφρό της αναστολής των SGLT2 φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική με αρκετούς άμεσους νεφρικούς (δράση σε αιμοδυναμικές διαταραχές του σπειράματος, σωληναριακές διαταραχές, ωσμωτική διούρηση, μείωση του οξειδωτικού stress, της φλεγμονής και της ανάγκης οξυγόνου) και έμμεσους νεφρικούς μηχανισμούς (μείωση αρτηριακής πίεσης, μείωση σωματικού βάρους, μείωση οξειδωτικού stress, αύξηση απέκκριση ουρικού

οξέος, μείωση του συνολικού όγκου πλάσματος, επίδραση στη ρύθμιση του ΣΡΑΑ και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος), όπως αναφέρθηκαν παραπάνω πιο αναλυτικά.

Τα κλινικά οφέλη από τις πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν γίνει σε πληθυσμούς με ΣΔ και καρδιακή ανεπάρκεια ή/και ΧΝΝ αλλά και πιο πρόσφατα σε πληθυσμούς χωρίς ΣΔ και καρδιακή ανεπάρκεια ή ΧΝΝ. Το νεφρικό όφελος έγκειται στην μεταβολή της ετήσιας μείωσης του eGFR, στην επιβράδυνση της νεφρικής εξέλιξης, και στο τελικό σημείο της ΧΝΝΤΣ υπό εξωνεφρική κάθαρση, στην επίπτωση της ONB, όπως επίσης και στο θάνατο από νεφρικά αίτια.

Λαμβάνοντας υπόψιν την αυξημένη συχνότητα νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ και την δυναμική αλληλεπίδραση καρδιάς νεφρού, τα αποτελέσματα των φαρμάκων των SGLT2i από μελέτες σε Καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΔ με ή χωρίς ΧΝΝ, και στις μελέτες κυρίως σε πληθυσμό με ΧΝΝ όπως στη CREDESCENCE και στη DAPA-CKD, όπου συμμετείχαν επίσης ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ΣΔ, φαίνεται να αποτελούν τη θεραπεία ορόσημο για νεφροπροστασία στους ασθενείς με ΣΔ με ή χωρίς ΧΝΝ και πιθανώς και σε ΧΝΝ χωρίς ΣΔ και χωρίς αλβουμινουρία (περισσότερα δεδομένα θα έχουμε με την ολοκλήρωση της EMPA-Kidney).

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ACE2 Angiotensin-converting enzyme 2

ΑΠ αρτηριακή πίεση

AQP-2 Aquaporin-2

ATP Adenosine triphosphate

CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use

CI confidence interval

Cr creatinine

CRP high-sensitivity C-reactive protein

CTGF connective tissue growth factor

DPP-4i Dipeptidyl peptidase-4

eGFR estimated glomerular filtration rate

EMA European Medicines Agency's

HbA1c hemoglobin A1c

HIF ypoxia-inducible factor

HR hazard ratio

IL-6 interleukin-6

mTORC1 mammalian target of rapamycin complex 1

NHE Na⁺/H⁺ exchanger

NF-κB nuclear factor kappa-light-chain-enhancer

NKCC-2 Na-K-Cl cotransporter

NO Nitric oxide

FDA Food and Drug Administration

FGF-23 Fibroblast growth factor 23

FFAs Free fatty acids

GLP-1 Glucagon-like peptide-1

KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes

ΜΣΑΦ Μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες

ONB οξεία νεφρική βλάβη

RAASi Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors

UACR Urine Albumin-to-Creatinine Ratio

UAT-1 urate transporter

URAT-1 Urate transporter-1

ΣΔ σακχαρώδης διαβήτης

SGLT2i Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

ΣΡΑΑ σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης

TGF tubuloglomerular feedback

TGF-β1 transforming growth factor

TNF-α tumor necrosis factor-α

ΧΝΝ χρόνια νεφρική νόσος

ΧΝΝΤΣ χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014 Oct 1;37(10):2864–83.
2. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016 Aug 9;316(6):602–10.
3. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44:S151–67.
4. Γεώργιος Δημητριάδης Ιωάννης Ιωαννίδης Κωνσταντίνος Μακρυλάκης Αναστασία Μαυρογιαννάκη Ανδρέας Μελιδώνης Ηλίας Μυγδάλης Νικόλαος Παπάνας Σταύρος Παππάς Αθανάσιος Ράπτης Αλέξιος Σωτηρόπουλος . Κατευθυντήριες Οδηγίες για τον Σακχαρώδη Διαβήτη 2022 –ΕΔΕ 2022 p139-149
5. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial ADVANCE Collaborative Group*. Available from: www.thelancet.com
6. Ans -H Enrik H, Arving P, Ens J, Röchner -M Ortensen B, Amon R, Omis G. THE EFFECT OF IRBESARTAN ON THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES A BSTRACT Background Microalbuminuria and hypertension [Internet]. Vol. 870, *N Engl J Med*. 2001. Available from: www.nejm.org
7. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* [Internet]. 2012;2:1007. Available from: <http://bmjopen.bmj.com>
8. Triplitt C, Cornell S. Canagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Vol. 8, *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. Libertas Academica Ltd.; 2015. p. 73–81.
9. Dietrich E, Powell J, Taylor JR. Canagliflozin: A novel treatment option for type 2 diabetes. Vol. 7, *Drug Design, Development and Therapy*. 2013. p. 1399–408.
10. Wonnacott A, Webb D, Watt A, Watson M, Roberts J, Natalie Staplin A, et al. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease [Internet]. Available from: www.nice.org.uk/accreditation.

11. Heerspink HJL, Stefánsson B v., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
12. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. Vol. 13, *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. Krause und Pachernegg GmbH; 2016. p. 17–8.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.
16. Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, Guan J, Stall NM, Lam K, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019 Nov 1;21(11):2394–404.
17. Hollander Jie Liu Julie Hill Jeremy Johnson Zhi Wei Jiang Gregory Golm Susan Huyck Steven Terra James P Mancuso Samuel S Engel Brett Luring PG. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0354-4>
18. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jul;28(7):1173–8.
19. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*. 2013 Feb 20;11(1).
20. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Mar 1;19(3):348–55.

21. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A review of spontaneous postmarketing cases. Vol. 170, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2019. p. 764–9.
22. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Vol. 6, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2013. p. 453–67.
23. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of Canagliflozin on Blood Pressure and Adverse Events Related to Osmotic Diuresis and Reduced Intravascular Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Hypertension*. 2014 Dec 1;16(12):875–82.
24. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: A propensity-matched analysis. *Diabetes Care*. 2017 Nov 1;40(11):1479–85.
25. Thrailkill KM, Clay Bunn R, Nyman JS, Rettiganti MR, Cockrell GE, Wahl EC, et al. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone*. 2016 Jan 1;82:101–7.
26. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 Jan 1;101(1):157–66.
27. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell’Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, et al. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: A multicenter cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Sep 15;173(6):417–26.
28. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: Nationwide register based cohort study. *The BMJ*. 2018;363.
29. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Mar 1;19(3):387–93.
30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2

- Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
31. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
 32. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018 May 1;20(5):1111–20.
 33. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;382(9896):941–50.
 34. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction: Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2516–27.
 35. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1425–35.
 36. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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. *The Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31–9.
 37. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):2022–31.
 38. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015 Nov 1;29(8):1295–303.
 39. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Vol. 12, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 73–81.

40. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mcculloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization [Internet]. Vol. 351, N Engl J Med. 2004. Available from: www.nejm.org
41. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2017 Jun 1;5(6):431–7.
42. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
43. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 28;377(13):1228–39.
44. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2019 Aug 1;7(8):606–17.
45. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. Vol. 16, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research; 2020. p. 317–36.
46. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. Vol. 17, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research; 2021. p. 319–34.
47. van Bommel EJM, Lytvyn Y, Perkins BA, Soleymanlou N, Fagan NM, Koitka-Weber A, et al. Renal hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in hyperfiltering people with type 1 diabetes and people with type 2 diabetes and normal kidney function. Vol. 97, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2020. p. 631–5.
48. Foresto-Neto O, Albino AH, Arias SCA, Faustino VD, Zambom FFF, Cenedeze MA, et al. NF-κB System Is Chronically Activated and Promotes Glomerular Injury in Experimental Type 1 Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Physiology*. 2020 Feb 11;11.
49. Brosius FC, Tuttle KR, Kretzler M. JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease. Vol. 59, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2016. p. 1624–7.

50. Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Chueakula N, Thongnak L ongdao, Wanchai K, Chatsudthipong V, et al. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, slows the progression of renal complications through the suppression of renal inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in prediabetic rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018 Nov 1;20(11):2617–26.
51. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinzel A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019 Jul 1;62(7):1154–66.
52. Stanciu GD, Rusu RN, Bild V, Filipiuc LE, Tamba BI, Ababei DC. Systemic actions of sglt2 inhibition on chronic mtor activation as a shared pathogenic mechanism between alzheimer's disease and diabetes. Vol. 9, *Biomedicines*. MDPI AG; 2021.
53. Wang J, Zhong J, Yang HC, Fogo AB. Cross Talk from Tubules to Glomeruli. Vol. 46, *Toxicologic Pathology*. SAGE Publications Inc.; 2018. p. 944–8.
54. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: An update. Vol. 29, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 190–8.
55. Ho Lee Y, Hoon Kim S, Mo Kang J, Hyung Heo J, Kim DJ, Hwa Park S, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2019;317:767–80. Available from: <http://www.ajprenal.org>
56. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(9):853–62.
57. O'Neill J, Fasching A, Pihl L, Patinha D, Franzén S, Palm F. Acute SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2015;309:227–34. Available from: <http://www.ajprenal.org>
58. Abbas NAT, El. Salem A, Awad MM. Empagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal fibrosis in rats exposed to unilateral ureteric obstruction: potential role of klotho expression. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2018;
59. Hou YC, Zheng CM, Yen TH, Lu KC. Molecular mechanisms of sglt2 inhibitor on cardiorenal protection. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–25.

60. Chen L, LaRocque LM, Efe O, Wang J, Sands JM, Klein JD. Effect of Dapagliflozin Treatment on Fluid and Electrolyte Balance in Diabetic Rats. *American Journal of the Medical Sciences*. 2016 Nov 1;352(5):517–23.
61. Masuda T, Muto S, Fukuda K, Watanabe M, Ohara K, Koepsell H, et al. Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin-induced water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiological Reports*. 2020 Jan 1;8(2).
62. Chung S, Kim S, Son M, Kim M, Koh ES, Shin SJ, et al. Empagliflozin contributes to polyuria via regulation of sodium transporters and water channels in diabetic rat kidneys. *Frontiers in Physiology*. 2019;10(MAR).
63. Nilsson LM, Zhang L, Bondar A, Svensson D, Brismar H, Scott L, et al. Downloaded from www.physiology.org/journal/ajprenal at East Carolina Univ (150.216.068.200) on March 14 [Internet]. 2019. Available from: www.physiology.org/journal/ajprenal
64. Wei L, Xiao Y, Li L, Xiong X, Han Y, Zhu X, et al. The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *Kidney Diseases* [Internet]. 2018;4(4):226–37. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492633>
65. Das NA, Carpenter AJ, Belenchia A, Aroor AR, Noda M, Siebenlist U, et al. Empagliflozin reduces high glucose-induced oxidative stress and miR-21-dependent TRAF3IP2 induction and RECK suppression, and inhibits human renal proximal tubular epithelial cell migration and epithelial-to-mesenchymal transition. *Cellular Signalling*. 2020 Apr 1;68.
66. Wang XX, Levi J, Luo Y, Myakala K, Herman-Edelstein M, Qiu L, et al. SGLT2 protein expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2017 Mar 31;292(13):5335–48.
67. Han E, Shin E, Kim G, Lee JY, Lee Y ho, Lee BW, et al. Combining SGLT2 inhibition with a thiazolidinedione additively attenuate the very early phase of diabetic nephropathy progression in type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 Jul 19;9(JUL).
68. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun 1;6(6).
69. Chilton R, Tikkanen I, Hehnke U, Woerle HJ, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Nov 1;19(11):1620–4.

70. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*. 2014;85(4):962–71.
71. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018 Mar 1;61(3):722–6.
72. Kario K, Ferdinand KC, O’Keefe JH. Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. Vol. 63, *Progress in Cardiovascular Diseases*. W.B. Saunders; 2020. p. 249–62.
73. Cooper S, Teoh H, Campeau MA, Verma S, Leask RL. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019 Sep 15;459(1–2):121–30.
74. Ko J, Kang HJ, Kim DA, Kim MJ, Ryu ES, Lee S, et al. Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding. *FASEB J*. 2019 Dec 1;33(12):13334–45.
75. Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: Their potential reduction in blood pressure. Vol. 9, *Journal of the American Society of Hypertension*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 48–53.
76. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, Hricova J, Carnagarin R, Ward NC, et al. SGLT2 Inhibitor–Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020 Feb 1;5(2):169–79.
77. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications review-article. Vol. 41, *Hypertension Research*. Nature Publishing Group; 2018. p. 147–56.
78. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin–angiotensin–aldosterone system in the kidney. Vol. 22, *Clinical and Experimental Nephrology*. Springer Tokyo; 2018. p. 1231–9.
79. Li L, Konishi Y, Morikawa T, Zhang Y, Kitabayashi C, Kobara H, et al. Effect of a SGLT2 inhibitor on the systemic and intrarenal renin–angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2018 Jun 1;137(2):220–3.
80. Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*. 2016 Jan 1;38(1):66-88.e20.

81. Rahman A, Kittikulsuth W, Fujisawa Y, Sufiun A, Rafiq K, Hitomi H, et al. Effects of diuretics on sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in blood pressure in obese rats suffering from the metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. 2016 May 1;34(5):893–906.
82. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(5):463–73.
83. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2016 Nov 1;11(11).
84. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2016 Nov 1;11(11).
85. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
86. Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F. SglT2is and renal protection: From biological mechanisms to real-world clinical benefits. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
87. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. Vol. 20, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 479–87.
88. Matthias O, Swenja KSN, Philipp W, Thomas J, Michael H, Yuliya M, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS ONE*. 2014 Nov 17;9(11).
89. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, Cannistraci R, Perseghin G, Margonato A, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. Vol. 26, *Heart Failure Reviews*. Springer; 2021. p. 337–45.
90. Luconi M, Raimondi L, di Franco A, Mannucci E. Which is the main molecular target responsible for the cardiovascular benefits in the EMPA-REG OUTCOME trial? A journey through the kidney, the heart and other interesting places. Vol. 26, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. Elsevier B.V.; 2016. p. 1071–8.

91. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
92. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. 2018 Jun 1;12(3):265–83.
93. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;2205–15.
94. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2019 Nov 1;7(11):845–54.
95. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018 Aug 1;20(8):1988–93.
96. Nespoux J, Patel R, Hudkins KL, Huang W, Freeman B, Kim YC, et al. Downloaded from www.physiology.org/journal/ajprenal at Univ of Louisiana Lafayette [Internet]. 2019. Available from: www.physiology.org/journal/ajprenal
97. Nespoux J, Patel R, Zhang H, Huang W, Freeman B, Sanders PW, et al. Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajprenal at Karolinska Institutet University Library. 2020.
98. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
99. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
100. Herrington WG, Savarese G, Haynes R, Marx N, Mellbin L, Lund LH, et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium–glucose co-transporter 2

- inhibitors. *European Journal of Heart Failure*. 2021 Aug 1;23(8):1260–75.
101. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney International*. 2020 Oct 1;98(4):839–48.
 102. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44:S73–84.
 103. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44:S151–67.