

SGLT2- gátlók alkalmazása idült vesebetegségben

Dr. Sebők Judit, Dr. Mátyus János

MANET Klinikai Nephrológiai Bizottság: Dr. Bajcsi Dóra, Dr. Barna István, Dr. Haris Ágnes, Dr. Kóbor Krisztina, Dr. Markóth Csilla, Dr. Pethő Ákos, Dr. Szelestei Tamás, Dr. Tislér András

Bevezetés

A nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók (sodium-glucose cotransporter inhibitors, SGLT2- gátlók) olyan orális antidiabetikumok, melyek a vese proximális tubulusaiban található SGLT2-transzporterek gátlásával csökkentik a glükóz és a nátrium együttes visszaszívását. A kifejezett glükózuria révén az endogén inzulintermeléstől függetlenül csökken a vércukorszint, javul a glikaemiás kontroll (átlagos HbA1c csökkenés 0,6-1%). A vizelettel történő kalóriavesztés és a glükózuria ozmotikus diuretikus hatására kialakuló volumenvesztés testsúlycsökkenéssel (átlagosan 1,8 kg) jár, emellett csökken a vérnyomás is (átlagosan 4,5 Hgmm). A disztális nátrium szállítás fokozásával és a tubuloglomerularis visszacsatolás gátlásával, afferens érszűkület, intraglomerularis nyomáscsökkenés alakul ki, mely az albuminuria csökkenéséhez vezet. Az SGLT2-gátlók előnyösen befolyásolják a fibrozist és a gyulladást elősegítő tényezőket, csökkentik a vese hypoxiát, megváltoztatják a veseszövetben a mitokondriális metabolizmust, illetve az eritropoezisre gyakorolt hatásukkal is növelik a hematokritot (1, 2).

Az SGLT2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonsági vizsgálatok cukorbetegben a szerek protektív hatását igazolták, így a vizsgálatokat kiterjesztették nem cukorbetegre is. Ezek során bebizonyosodott, hogy a szerek csökkentik a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát és a kardiovaszkuláris és összhalálozást is kettes típusú diabeteses (T2DM) és nem diabeteses betegekben egyaránt (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI, VERTIS CV, SCORED, illetve DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, Emperor-Preserved) (3).

Mind a cukorbetegéknél végzett kardiovaszkuláris kimeneti vizsgálatoknál, mind szívelégtelenséget értékelő vizsgálatoknál szekunder végpontként a renális végpontok értékelése is megtörtént, mely az SGLT2-gátlók szignifikáns renális védőhatását mutatta. A CREDENCE (4), a DAPA-CKD (5) és az EMPA-KIDNEY (6) vizsgálatokat már vesevégpontokra tervezték az utóbbi két vizsgálatba a diabeteses vesebetegek mellett nem diabeteses eredetű idült vesebetegségben (CKD) szenvedő betegeket is bevontak. A CREDENCE vizsgálatba vont T2DM betegek eGFR értéke 30-90 ml/perc/1,73m², a vizelet albumin/kreatinin hányadosa (uACR) 33,9-565 mg/mmol, a DAPA-CKD vizsgálatba bevont idült vesebetegek eGFR értéke 25–75 ml/perc/1,73 m², uACR 22,6–565 mg/mmol volt. Az EMPA-KIDNEY vizsgálatba beválasztott betegek esetében eGFR ≥ 20 - < 45 ml/perc/1,73m² volt függetlenül az albuminuria mértékétől, vagy eGFR ≥ 45 - < 90 ml/perc/1,73m², ha az uACR $\geq 22,6$ mg/mmol volt. Mindhárom vizsgálat egyértelműen kedvező hatást igazolt a renális végpontok tekintetében is. Ezen, valamint még további 10 nagy betegszámú, placebo kontrollált, véletlen besorolásos vizsgálatok összevont elemzése alapján az SGLT2-gátlók a CKD progresszióját 37%-kal, a ráakadó akut vesekárosodás rizikóját 23%-kal, a kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvételek rizikóját szintén 23%-kal csökkentik a diabetes

jelenlététől függetlenül. Ezen felül a kimenetek mindegyike független a kiindulási eGFR értéktől (7).

Fentiek alapján a nagy nemzetközi irányelvekben ajánlásokat fogalmaztak meg az alkalmazásukra és ez a hazai ajánlásokba is bekerült (8,9). Ezértől a hazai finanszírozási rendszer is 70%-os ártámogatást biztosít nem-diabetikus idült vesebetegekben, amennyiben eGFR 25-75 ml/perc/1,73m² közötti és angiotensin konvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy angiotensin receptor gátló (ARB) ellenére uACR 3mg/mmol feletti. Jelen ajánlásunkban részletesebb segítséget szeretnénk adni a szerek alkalmazásával kapcsolatban a javaslatot kiállító nephrologusok és belgyógyászok, valamint a CKD betegeket gondozó háziorvosok, szakorvosok számára. Javaslataink elsősorban az KDIGO-DKD 2022 (10), UKKA 2023 (11) és KDIGO-CKD 2024 (12) ajánlásain alapulnak.

Javasolt ajánlások

1. Az SGLT-2-gátlók jótékony hatása a vesebetegség progressziójának lassításában, az akut vesekárosodás kivédésében, illetve a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris halálozás kockázatának csökkentésében nagy valószínűséggel csoportthatás, azonban elsődlegesen a klinikai vizsgálattal bizonyítottan renális és kardiovaszkuláris előnyökkel járó SGLT2-gátlók (dapagliflozin, empagliflozin) alkalmazása javasolt. (2B)

Az ajánlott hatóanyagtartalmú készítmények közötti választásnál az egyes készítmények hazai alkalmazási előiratainak, költségeinek és a hazai egészségügyi rendelkezéseknek a figyelembevétele javasolt.

2. 2TDM-szal társult CKD esetén fehérjevizelés jelenlététől függetlenül javasolt az SGLT2-gátló kezelés, ha eGFR ≥ 20 ml/perc/ 1.73 m². (1A)

. A diabetes okozta vesekárosodás klinikai jelzője a fokozatosan növekvő albuminuria. Napjainkban a csökkent vesefunkciójú 2TDM betegek közel felében nincs fehérjevizelés, vagyis nem a klasszikus diabetes nephropathia áll a háttérben. Az SGLT2-gátlók vesevédő hatása ezen betegekben kisebb, de továbbra is jelentős, ugyanakkor a cukorbeteg sokat nyernek a kardiovaszkuláris védelem területén is. Ezer kezelési év alatt 11 CKD progresszió, 4 akut vesekárosodás (AKI) és 11 kardiovaszkuláris halálozás ill. szívelégtelenség miatti kórházi felvétel előzhető meg a 2TDM-mel társuló CKD esetén (7).

3. Javasolt az SGLT2-gátló kezelés 2TDM-szal nem társuló CKD-ban is jelentős albuminuria, proteinuria (uACR ≥ 20 mg/mmol vagy uPCR ≥ 30 mg/mmol) esetén, ha eGFR ≥ 20 ml/perc/ 1.73 m². (1A)

4. Megfontolandó az SGLT-2-gátló kezelés 2TDM-szal nem társuló CKD-ban normális vagy mérsékelt albuminuria, proteinuria (uACR <20 mg/mmol vagy uPCR <30 mg/mmol esetén is, ha eGFR 20 - 45 ml/perc/1.73 m². (2B)

2TDM-szal nem társuló CKD esetében az SGLT2-gátló kezelés a renális végpontok tekintetében a 2TDM betegekéhez képest jobb, a kardiovaszkuláris események tekintetében szerényebb volt (1000 kezelés év alatt 15 CKD progresszió és 6 akut vesekárosodás, 2 kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvétel megelőzése). Az összevont elemzés az alapbetegségek tekintetében lényeges különbséget nem talált a CKD

progressziójában: az ischemias/hypertensiv vesebetegségben 30%-kal, a glomerularis betegségeknél 40%-kal, az egyéb eredetű CKD-ban 26%-kal csökkentette a progressziót (7).

A kóros mértékű fehérjevizeléssel (uACR >3mg/mmol, uPCR >15mg/mmol) járó primér glomerulonephritisekben egyértelműen ajánlható az SGLT2-gátló adása. Az IgA-nephropathiás betegekben a placebohoz képest a dapagliflozin a proteinuriát 26%-kal, a primer végpontok kockázatát 29%-kal csökkentette. (13) FSGS-ben a placebohoz képest a proteinuria 2 hét után 20%-kal csökkent és a különbség 1 évig szignifikáns maradt, renális végpontok gyakorisága 33%-kal csökkent a dapagliflozin csoportban (14). Normális mértékű fehérjevizelés esetén a nefroprotektív hatás csak a krónikus GFR vesztés éves mértékének lassulása tekintetében volt szignifikáns, ebben az esetben a klinikai előny megjelenéséhez több idő szükséges (15).

5. Nincs elegendő adat az SGLT2-gátló kezelés hatékonyságáról és biztonságosságáról veseátültetett, valamint az alaptergység miatt immunsuppresszív kezelésben részesülő betegekben. A vesefunkció stabilizálódását követően a fenntartó immunsuppresszív kezelés mellett felmerülhet alkalmazásuk, azonban a nagyobb fertőzés rizikó miatt egyéni mérlegelés szükséges. (2C)

A vesetranszplantáltak idült vesebetegek, nagy részük a vesefunkció alapján CKD-G3 stádiumba, kardiovaszkuláris betegség szempontjából a nagyon nagy kockázatú csoportba tartozik, kézenfekvő lenne az SGLT2-gátlók kardiovaszkuláris és nefroprotektív hatásának kihasználása. Az eddigi, nagyrészt megfigyeléses, kis esetszámú vizsgálat alapján az SGLT2-gátlók hatékonyak és biztonságosak vesetranszplantált betegekben is. (16,17). Úgyszintén hosszasan, akár élethosszig tartó immunsuppresszív kezelésben részesülnek a szisztémás (pl. lupus nephropathia, ANCA/IgA-vasculitisek, anti-phospholipid syndroma) illetve akár primér immunbetegség (pl. membranás nephropathia) miatti idült vesebetegek is, akiket szintén kizártak a legtöbb SGLT2-gátlókkal végzett nagy vizsgálatból. A vesefunkció stabilizálódását követően esetükben is felmerülhet a SGLT2-gátló beépítése az előnyös renális és kardiovaszkuláris hatások miatt. (18). További randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek.

6. Jelenleg nem javasolt a SGLT2-gátló alkalmazása T1DM-szal társuló, valamint felnőttkori autosom domináns veleszületett polycystás vesebetegség (ADPKD) talaján kialakult CKD esetében (2C).

Ezen beteget kizárták a korábbi vizsgálatokból, így nincsenek megbízható adataink a kezelés hatásosságáról illetve szövődményeiről. Az T1DM esetében ennek elsődleges oka a diabeteses ketoacidózistól, ADPKD esetében a gyakoribb húgyuti infekcióktól való félelem volt. A megbízható adatok hiánya ellenére az UKKA ajánlás T1DM-ben is megfontolásra javasolja a SGLT2-gátló elkezdését maximális ACEI/ARB mellett is fennálló albuminuria esetén, szoros diabetológiai követés, rendszeres ketontest ellenőrzés mellett (11), de ez Magyarországon indikáción túli alkalmazásnak számít.

Elméleti megfontolások alapján a glucosuria számos ponton interferálhat a cystaképződésben szerepet játszó tényezőkkel és a ketosis fokozása szintén lassíthatja a ADPKD progresszióját (19). Esettanulmányokban azonban az ADPKD progresszióját, a vesenagyságok növekedését észlelték SGLT2-gátlók adása mellett, melyet az intratubuláris vizelet nagyobb ozmotikus nyomása, valamint a megemelkedett vazopressin okozta gyűjtőcsatorna hipertrófia magyarázhat (20,21).

7. Az SGLT2-gátlókat az optimalizált standard ellátás mellett javasolt alkalmazni, beleértve az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEI-k) vagy angiotenzin-receptor-blokkolók (ARB-k) és mineralocorticoid receptor antagonisták adását, kivéve, ha ezek ellenjavalltak. A nem-nephrológiai indikációval történő SGLT2-gátló és ACEI/ARB alkalmazásánál az eGFR mellett a fehérjevizelés figyelembevétele is javasolt. (2B)

Hypertonia hiányában is megfontolandó ACEI/ARB indítása CKD-ban kóros fehérjevizelés esetén. Diabetes mellitus esetén már mérsékelt albuminuria, diabetessel nem-társuló CKD esetén jelentős proteinuria esetén ajánlott alkalmazásuk a tolerálható legnagyobb adagban (12). Tüneteket okozó hypotonia, kontrollálhatatlan hyperkalaemia, kétoldali veseartéria stenosis ellenjavallja adásukat. Utóbbira ill. kisereket érintő érszűkültre utal, ha elkezdésük/dózisemelésük után 2-4 héttel az eGFR >30%-kal csökken. Az egyéb ok (hypertonia, szívelégtelenség) miatt alkalmazott ACEI/ARB kezelés mellett észlelt csökkenő, 30 ml/perc/1,73m² alatti eGFR és alacsony (uACR <3 mg/mmol) albumin ürítés szintén túlzó ACEI/ARB hatást jelezhet, elhagyását/csökkentését indokolhatja. ACEI/ARB ellenjavallata ill. maximálisan tolerált dózisa ellenére is kóros albuminuria (uACR >3mg/mmol) esetén, ha a kálium szint normális, mineralocorticoid receptor antagonist (nem-steroid ill. steroid) adása is javasolt (12).

8. A kardiális és renális védelem fenntartása érdekében a korábban megkezdett SGLT2-gátló kezelés folytatása javasolt akkor is, ha eGFR 20 ml/perc/1.73 m² alá csökken, amíg a beteg a gyógyszert tolerálja, vagy a vesepótló kezelés (dialízis, vesetranszplantáció) elkezdése szükségessé válik. (1A)

A funkcionáló nefronok (így az SGLT2 transzporterek) számának csökkenése, a glucosuriás hatás csökkenése ellenére az SGLT2-gátlók nem veszítik el a kedvező kardiális és renális hatásukat. A DAPA-CKD és EMPA-KIDNEY vizsgálatok alcsoport elemzése az igazolták, hogy ezek súlyosan csökkent eGFR mellett, akár még a vesepótló kezelés elkezdését követően is megmaradnak (22). Ebben az tubuláris SGLT2 gátlástól független, a Na-H transzportereken érvényesülő ill. direkt szív- és vesehatások is szerepet játszhatnak (17).

9. Az SGLT2-gátló kezelés elkezdésekor megfontolandó a hypoglycaemia elkerülése céljából az inzulin és a szulfaniluria dózisének csökkentése, a metformin, DPP4-gátló vagy GLP-1 receptor agonista adagjának csökkentése nem szükséges. Hypovolemia fokozott kockázata esetén megfontolandó a diuretikumok dózisének csökkentése is a kezelés elkezdése előtt (1C)

Az SGLT2-gátlók hypoglycaemizáló hatása (átlagos HbA1c csökkenés 0,6-1%), megtartott vesefunkció esetén érvényesül, az antidiabetikus hatás csökken annak romlásával. Nem cukorbetegeken nem kell hypoglycaemiától tartani, ennek esélye diabeteses betegekben is csak a szulfanilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazva nő. Az UKKA 7,5% alatti HbA1c és 45 ml/perc/1,73m² -nél nagyobb eGFR esetén a szulfanilurea adagjának felezését, az inzulin adagjának 20%-os csökkentését javasolja (11). A klinikai vizsgálatokban a súlyos hypoglycaemiák a placebohoz képest ritkábban fordultak elő az SGLT2-gátlót kapókban (RR: 0,89) (7). A kezelés elkezdése előtt a folyadékhiány korrigálása szükséges, annak gyanúja esetén elsősorban a furosemid adagjának csökkentése mérlegelendő.

10. Az SGLT2-gátló kezelés megkezdését követően az eGFR értéke átmenetileg csökkenhet (átlagosan 4-10%-kal), ez nem indokolja a kezelés felfüggesztését ill. a vesefunkció korai ellenőrzését, az a eGFR-től függően 1-3 hónap múlva elégséges. Az SGLT2-gátló kezelés megkezdését követő szignifikáns, 30 %-ot meghaladó eGFR

csökkenés esetén elsődlegesen egyéb ok (hypovolemia, nephrotoxikus szer) keresése javasolt. (2B)

Az SGLT2-gátlók bizonyítottan csökkentik a vesefunkció hosszú távú romlását, mely az intraglomeruláris nyomás és a hyperfiltráció csökkenése révén jöhet létre. Ez a kezelés kezdetekor a (RAAS gátlókhöz hasonlóan) az eGFR csökkenésében nyilvánul meg, mely reverzibilis, a GFR később stabilizálódik. A való-életben, a feltételezett, AKI-val kapcsolatos mellékhatásokat elsősorban a canagliflozin adását követően, átlagosan a 72. nap körül észlelték (23). Azonban a későbbi nagy klinikai vizsgálatok egyike sem igazolta az AKI kockázatának növekedését. Mindezek alapján nem szükséges az SGLT2-gátló kezelés elkezdését követően a vesefunkciót és kálium szintet soron kívül ellenőrizni, az eGFR-től függően 1-3 hónap múlva elégséges azt megtenni. AKI esetleges észlelésekor, ha azt provokáló tényező kizárható, felmerülhet az SGLT2-gátló által provokált akut vesekárosodás (osmotikus tubulopathia ill. tubulointerstitiális nephritis), amely azonban igen ritka (24,25).

11. Az SGLT2-gátló kezelés átmeneti felfüggesztése javasolt láz, hányás, hasmenés, egyéb heveny megbetegedés (un. „beteg napokon”) valamint hosszantartó éhezés, sebészeti beavatkozás, vagy olyan súlyos betegség, állapot esetén, amikor a diabeteses ketoacidosis (DKA) és az akut vesekárosodás kockázata megnő. Javasolt a beteg felvilágosítása a folyadékhiány, hypotonia és DKD tüneteiről, és azon állapotokról, melyek során ezek veszélye fennáll és a „beteg nap” előírás alkalmazása javasolt (1C)

A diabeteses ketoacidózis (gyakran euglycaemiás) ismert, esetenként súlyos életveszélyes szövődménye az SGLT2-gátlóknak. Gyakrabban fordul elő kiszáradás, fertőzések, alacsony bétasejt rezervfunkció, vagy fokozott inzulinigénnyel járó állapotok, akut betegség, műtét vagy alkoholbevitel esetén. Az osmotikus diurézis és natriurézis hypovolaemiához, hypotoniához vezethet, mely elsősorban a 75 évesnél idősebb betegek körében jelent nagyobb kockázatot (26). A klinikai vizsgálatok összesített elemzése szerint az SGLT2-gátló szedése mellett a DKA rizikója 2TDM betegekben megduplázódott, azonban így is csak 0,3%-ban fordult elő, a közel 8000 nem-cukorbeteg közül pedig csak egy betegben észlelték (7). A hypotonia ronthatja a súlyos végtag ischémiát is, felmerült ennek szerepe a canagliflozinnal végzett CANVAS vizsgálatban észlelt gyakoribb minor amputációk számában. A dapagliflozinnal és empagliflozinnal végzett nagy vizsgálatok nem erősítették meg az amputációk nagyobb kockázatát (RR: 1,06, 0,93-1,21) (7). Amennyiben az alsó végtagi amputáció kockázata jelentős (korábbi amputáció, ismert súlyos perifériás verőérbetegség) az SGLT2-gátló kezelés haszon - kockázatának mérlegelése, valamint az alsó végtag rendszeres vizsgálata javasolt (11).

12. A SGLT2-gátló kezelés elkezdésekor javasolt a beteg felvilágosítása az urogenitális mycotikus és bakteriális fertőzések kockázatáról, azok tüneteiről, kezeléséről és a higiénia fontosságáról. Fournier gangréna, akut pyelonephritis ill. urosepsis esetén az SGLT2-gátló azonnali felfüggesztése szükséges, a többi esetben a kezelés általában tovább folytatható (1C)

SGLT2-gátló szedése mellett 3-4x nagyobb a mycotikus genitális fertőzések kockázata, különösen nagy a diabeteses betegek rizikója. A fertőzések többnyire enyhék, és nem indokolják a kezelés abbahagyását (27). A tüneteikről, a kezelési, megelőzési lehetőségekről (lokális krémek, hüvelytabletta, hígított Betanin oldat, per os fluconazol) tájékoztatni kell a betegeket az SGLT2-gátló kezelés megkezdése előtt. A húgyuti bakteriális fertőzések gyakorisága kissé nagyobb volt, de a súlyos fertőzések kockázata jelentősen nem nőtt (rr: 1,07,

0.9-1,27) (27). A Fournier gangréna a gáttájék súlyos, életet veszélyeztető bakteriális fertőzése, mely azonnali gyógyszeres, esetleg sebészi kezelést igényel. A betegség gyakoribb diabetesesek és immunsupprimáltak körében. Nem egyértelmű az SGLT2-gátló kezeléssel való összefüggés. A szövődmény lehetőségéről, lehetséges tüneteiről szintén tájékoztatni kell a beteget.

Irodalom

1. Nespoux J, Vallon V. : Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29(2): 190-198
2. Braunwald E.: Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; 386(21): 2024-2034.
3. Butler J, Usman MS, Khan MS et al: Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6): 3298-3309.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446.
6. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117–127.
7. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor meta-analysis cardio-renal trialists' consortium: Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: Collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022, 400, 1788–1801.
8. Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi szakmai irányelv A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Egészségügyi Közlöny*, 2020; 70(12): 1759–1856.
9. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2021;71(18):1761-1826.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group: KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022; 102(5S): S1-S127.
11. Roddick AJ, Wonnacott A, Webb D et al: UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease 2023 UPDATE. *BMC Nephrol* 2023; 24(1): 310.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4S): S117-S314.

13. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV et al: A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021; 100(1): 215–224.
14. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV et al: Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 1647-1656.
15. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12: 39–50.
16. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K et al: Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2019; 42: 1067–1074.
17. Heerspink HJL, Berger S, Gansevoort RT, Renal Life Cycle Trial Investigators: Will SGLT2 inhibitors be effective and safe in patients with severe CKD, dialysis, or kidney transplantation *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18(11): 1500-1502.
18. Säemann M, Kronbichler A.: Call for action in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis: promises and challenges of SGLT-2 inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(5): 614-617.
19. Afsar B, Afsar RE, Demiray A et al: Sodium-glucose cotransporter inhibition in polycystic kidney disease: fact or fiction. *Clin Kidney J* 2022; 15(7): 1275-1283.
20. Nakatani S, Morioka F, Uedono H et al: Dapagliflozin administration for 1 year promoted kidney enlargement in patient with ADPKD. *CEN Case Rep* 2023 Dec 20. doi: 10.1007/s13730-023-00840-4. Online ahead of print.
21. Morioka F, Nakatani S, Uedono H et al: Short-term dapagliflozin administration in autosomal dominant polycystic kidney disease -A retrospective single-arm case series study. *J Clin Med* 2023;12(19): 6341.
22. Chertow GM, Vart P, Jongs N et al: Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021, 32, 2352–2361.
23. Chen G, Li X, Cui Q et al: Acute kidney injury following SGLT2 inhibitors among diabetic patients: a pharmacovigilance study. *Int Urol Nephrol.* 2022; 54(11): 2949-2957.
24. Watanabe S, Sawa N, Mizuno H et al. Development of osmotic vacuolization of proximal tubular epithelial cells following treatment with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors in type II diabetes mellitus patients - 3 case reports. *CEN Case Rep* 2021;10: 563-569.
25. Konta Y, Saito E, Sato K et al: Tubulointerstitial nephritis after using a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Intern Med* 2022; 61: 3239-3243.
26. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al: Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015; 38(9): 1687-1693.

27. Sridharan K, Sivaramakrishnan G.: Genito-urinary infectious adverse events related to sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: a network meta-analysis and meta-regression. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2024; 17(5-6): 515-524