Nefroprotektívne účinky SGLT2 inhibítorov v liečbe pacientov s diabetes mellitus

V. Doničová

Súhrn

Jednou z najzáváznejších komplikácií u diabetických pacientov je diabetická nefropatia. Táto komplikácia diabetu má progredujúci charakter a odhadovaný pokles glomerulárnej filtrácie je cca o 5 % ročne. Podľa štatistiky Národného centra zdravotníckych informácií v Bratislave tvoria diabetickí pacienti až 33,70 % dialyzovaných pacientov na Slovensku, pričom polovica diabetikov umiera v prvých rokoch dialýzy. Diabetická nefropatia je hlavnou príčinou ochorenia obličiek u pacientov, u ktorých je zahájená mimotelová eliminačná liečba, a týka sa asi 40 % diabetických pacientov typu 1 a typu 2. Spomalenie progresie diabetickej nefropatie je jedným zo základných dôležitých cieľov pri liečbe pacientov s diabetes mellitus.

Kľúčové slová

SGLT2 inhibítory – renoprotektívny účinok – spätná resorbcia glukózy

Summary

Nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Diabetic nephropathy is one of the most important complications in diabetic patients, with progressive character and estimated decline of glomerular filtration of 5% per year. According to the National Centre of Health Information in Bratislava, diabetic patients represent up to 33.70% of dialysis patients in Slovakia. Half of the diabetic patients receiving dialysis treatment die in the first years. Diabetic nephropathy is the most frequent kidney disease in patients needing dialysis and affects about 40% of type 1 and 2 diabetes patients. Slowing down the progression of diabetic nephropathy is one of the principal goals in the treatment of diabetic patients.

Keywords

SGLT2 inhibitors – renoprotective effect – glucose reabsorption

ÚLOHA OBLIČIEK PRI REGULÁCII HLADÍN GLUKÓZY V ORGANIZME ZDRAVÝCH OSÔB A U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS

Úlohou obličiek v metabolizme glukózy je 1. postprandiálna a postabsorbčná glukoneogenéza, 2. spätná resorbcia glukózy, ktorá slúži na šetrenie energetických zdrojov vo forme sacharidov prijatých organizmom. Zdravé obličky so zachovanou glomerulárnou filtráciou prefiltrujú približne 160 g glukózy denne. Podľa literárnych zdrojov horná hranica, takzvaný obličkový prah, predstavuje cca 450 g glukózy denne (hodnota je individuálna). Pri prekročení tohto množstva glukózy v primárnom moči už reabsorbcia glukózy z kapacitných dôvodov nie je možná a ďalšia glukóza sa obličkami vylúči (prekročenie tzv. renálneho prahu). Obličky na jednej strane regulujú vylučovanie glukózy s dvojitým cieľom: zachrániť zdroj energie a súčasne predchádzať vzniku hyperglykémie. Spätná resorbcia glukózy sa uskutočňuje predovšetkým prostredníctvom spoločného transportéra sodíka a glukózy typu 2 (SGLT2) v hornej časti proximálnych obličkových tubulov (97 % reabsorbcie glukózy z primárneho moča). V následujúcej nižšie uloženej časti proximálnych tubulov prebieha reabsorbcia glukózy pomocou SGLT typu 1(SGLT1) (3 % reabsorbovanej glukózy z moča – cca 80 g/deň). Na druhej strane dokážu obličky glukózu tvoriť z iných substrátov (cca 15–55 g/deň) a aj ju uskladňovať. Glukoregulačná funkcia obličiek v organizme pri udržiavaní euglykémie je významná. SGLT2 sa prevažne vyskytujú v proximálnych tubuloch obličiek, kým SGLT1 sa primárne zúčastňujú na reabsorbcii glukózy v čreve.

U pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu sa pri hyperglykémii zvyšuje množstvo prefiltrovanej glukózy, ale aj množstvo reabsorbovanej glukózy asi o 20 % v porovnaní so zdravými osobami, a to na cca 500–600 g/deň [1]. Rovnako dochádza k zvýšenej hyperfiltrácii a reabsorbcii glukózy aj u pacientov s DM 1. typu [2]. Táto zvýšená reabsorbcia glukózy je prínosná na zachovanie energetických zdrojov, ale pre liečbu DM znamená udržiavanie zvýšených hodnôt glykémií. Zvýšená reabsorbcia glukózy u diabetických pacientov je podmienená zvýšením SGLT2 o 40–80 % (výskum na myšiach). V podmienkach diabetických

pacientov inhibícia SGLT2 so zvýšením glukozúrie a glykémie má svoje medicínske opodstatnenie.

MECHANIZMY REGULÁCIE GLUKOZÚRIE NA ÚROVNI RECEPTOROV A JEJ LIEČEBNE OVPLYVNENIE

Skupina liekov SGLT2 inhibítorov (SGLT2i) blokuje spätnú resorbciu glukózy v obličkách. Tento na prvý pohľad jednoduchý účinok sa spája s niekoľkými následnými účinkami, a to na úrovni mechaniky filtrácie tekutín a tlakov v glomeruloch ako aj v dôležitých zmenách v metabolizme sacharidov a tukov, ktoré majú pozitívny dopad pri liečbe DM.

SGLT2i vedú pri liečbe diabetických pacientov k nasledujúcim účinkom:

1. Zvýšenej glukozúrii a s tým spojeným nižším hodnotám glykémií.
2. Adekvátnej strate kalórií prostredníctvom vylúčenej glukózy a s tým spojeným poklesom hmotnosti a úbytku telesného tuku.
3. Následkom zníženia glykémií, telesnej hmotnosti, množstva tuku zlepšuje inzulínovú senzitivitu s následným zlepšením glykemickej kontroly.
4. Presmerovaniu metabolizmu z utilizácie glukózy, tukov a voľných mastných kyselín na zvyšenú utilizáciu tukov a ketolátok. Táto cesta získávania energie v organizme vyžaduje menej kyslíka a je energeticky úspornejšia a výhodnejšia.
5. SGLT2i podľa preklinických štúdií dokážu znižovať diabetom vyvolávanú zvýšenú glukoneogenézu.
6. Spolu s glukózou dochádza k fyziologickej reabsorbcii sodíka. Preto pri blokovaní tohto účinku liečbou SGLT2i dochádza k nátriuretickému a tým aj k antihypertenzívnemu účinku.
7. SGLT2i priaznivo ovplyvňujú vnútroglomerulárny tlak. U diabetických pacientov v štádiu hyperfiltrácie je tlak v aferentnej artérii patologicky znížený, aferentná artéria (vas afferens) je dilatovaná a následkom toho vnútro-glomerulárny tlak stúpa. SGLT2i túto poruchu upravujú. Znižujú reabsorbciu sodíka a tým zvyšujú jeho transport k makule densa. Aktivuje sa tubulo-glomerulárna spätná väzba. Jej následkom dochádza ku konstrikcii aferentnej artérie glomerulov, čo má za následok pokles transglomerulárneho tlaku a tým k zníženiu glomerulárnej hyperfiltrácie. Znižuje sa aj spotreba kyslíka a následne aj albuminúria.
8. SGLT2i zvyšujú vylučovanie kyseliny močovej a znižujú jej hladinu v krvi. Hladina kyseliny močovej sa považuje za nezávislý rizikový faktor a jeho ovplyvnenie sa spája so zníženou kardiovaskulárnou mortalitou.

KLINICKÉ PRÍNOSY PRI LIEČBE SGLT2i

SGLT2i pri liečbe DM má viacero efektov nadväzujúcich na reguláciu glukozúrie. Tieto pleiotropné následky sú pozitívne a pravdepodobne sa podieľajú na výsledkoch klinických štúdií, ktoré preukázali zníženie kardiovaskulárnych komplikácií ako aj progresiu nefropatie (EMPA-REG OUTCOME) u vysoko rizikových pacientov s DM. SGLT2i na základe metaanalýzy výsledkov pacientov s DM 2 majú potenciál znížiť HbA_{1C} o 0,5 – 0,7 % po 12 týždňoch liečby s dokázaným udržateľným účinkom počas 52 týždňov [3].

Glukozúrický účinok SGLT2i je spojený s objemom nálože glukózy v primárnom moči. Pri znížení objemu filtrovanej glukózy pod 80 g/deň sa glukozúrický účinok SGLT2i zastaví. To je hlavný mechanizmus zníženia rizika vyvolania hypoglykémie pri liečbe SGLT2i. Hypoglykémie sa vyskytujú prevažne u pacientov, ktorí sú liečení súčasne aj inými antidiabetikami [3]. Pri liečbe SGLT2i prechádza neabsorbovaná glukóza do časti proximálneho tubulu s výskytom SGLT1i. Tieto síce dokážu časť glukózy reabsorbovať, avšak majú svoju maximálnu transportnú/resorbčnú kapacitu.

ÚDAJE Z KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ A VÝSLEDKY

Štúdie, ktoré preukazujú efekt liečby SGLT2i, sú zamerané na epidemiológiu a tubulárne faktory pri glomerulárnej filtrácii [4] alebo posun využívania metabolizmu energetických substrátov [5]. Znižuje sa hladina inzulínu a stúpa hladina glukagónu. Klesá spaľovanie glukózy a voľných mastných kyselín a stúpa využívanie betahydroxybutyrátu ako energetického zdroja. Tento proces je energeticky úspornejší. Spotrebuje sa pri ňom menej kyslíka, čo zlepšuje renálnu oxygenáciu, a tým chráni obličky pred poškodením.

Štúdia EMPA-REG OUTCOME sledovala účinok empagliflozínu na renálne a kardiovaskulárne parametre u pacientov s DM 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m na plochu povrchu tela. V tejto štúdii bolo okolo 80 % pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu ACE alebo blokátormi receptora angiotenzínu I. Štúdia preukázala, že nezávisle od účinku tejto liečby empagliflozín znížil incidenciu zhoršenia nefropatie (definovaná ako progresia do makroalbuminúrie, zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu, iniciácia dialyzačnej liečby, úmrtie na renálne ochorenie) o 39 %. Pre zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu bolo zníženie relatívneho rizika pri tejto liečbe o 44 % a pre inicializáciu dialyzačnej terapie o 55 % [6]. Súčasne liečba SGLT2i v tejto skupine pacientov znížila riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie, hospitalizáciu na zlyhanie srdca, úmrtie na akúkoľvek príčinu. Neovplyvnila ale výskyt nefatálnej cievnej mozgovej príhody a nefatálneho infarktu myokardu [7].

Aj keď výsledky dlhodobej prospektívnej štúdie DECLARE s dapagliflozínom ešte nie sú známe, v doteraz realizovaných klinických štúdiách dapagliflozín preukázal pozitívny efekt na renálne parametre. Dapagliflozín do 50. týždňa sa v porovnaní s placebom presunul väčší podiel pacientov liečených 10 mg dapaglifozínu do kategórie s nižšou albuminúriou, ako mali na začiatku štúdie [8]. Dapagliflozín v porovnaní s placebom redukoval v priebehu 2 rokov albuminúriu u pacientov s poškodením funkcie obličiek [9]. U pacientov liečených da-

pagliflozínom napriek miernemu iniciálnemu poklesu glomerulárnej filtrácie v prvých týždňoch liečby nedošlo k poklesu funkcie obličiek ani v 102. týždni liečby a funkcia obličiek ostala v porovnaní s hodnotami na začiatku štúdie stabilná [10].

Pridanie liečby SGLT2i by malo spomaľovať progresiu renálneho poškodenia. Nežiadúcim účinkom tejto liečby boli zvýšené genitouretrálne infekcie [11]. Výskyt týchto nežiaducich účinkov u pacientov s neporušenými renálnymi funkciami bol porovnateľný s bežnou populáciou. Na infekcie sú náchylné viac ženy, pacienti s anatomickými odchýlkami, nefrolithiázou a tí, ktorí majú väčší sklon k ich vzniku (pacienti s anamnézou predchádzajúcich uroinfekcií).

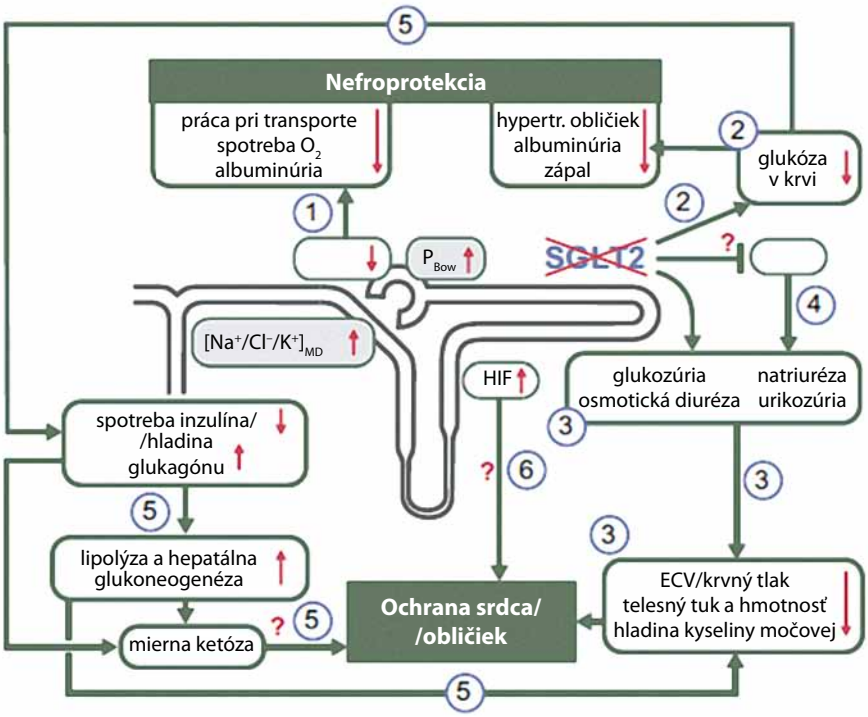
DISKUSIA

Akými mechanizmami dokáže inhibícia SGLT2 viesť k ochrane renálneho a kardiovaskulárneho systému?

Jedným z možných mechanizmov, ktoré by vysvetľovali renálny a kardiálny ochranný efekt liečby SGLT2i, je ich pleiotropný účinok. To znamená, že samotná liečba spúšťa viaceré procesy, ktoré majú pozitívny účinok na renálny a kardiovaskulárny systém (obr. 1). Účinok na pokles glykémie a mierne zníženie telesnej hmotnosti sa prejaví úbytkom viscerálneho tuku, zmenšením obvodu pása, zmenou pomeru utilizovaných energetických substrátov, poklesom hladiny kyseliny močovej, poklesom systolického a diastolického tlaku. Súčasne dochádza ku kombinovanému ovplyvneniu (obr. 2) viacerých rizikových faktorov v pozitívnom smere, čo sa v konečnom dôsledku môže prejaviť znížením počtu vaskulárnych komplikácií, renálneho zlyhania alebo aspoň jeho oddialením.

Ktoré mechanizmy by sa mohli podieľať na pozitívnom nefroprotektívnom účinku SGLT2i:

1. Zníženie hyperglykémie a glukoneogenézy pri DM. Samotné zníženie hladín glykémie nevysvetľuje dostatočne pozitívne účinky SGLT2i. V štúdiách na potkanoch sa dokázalo, že táto liečba znižuje proliferáciu, zápal a poškodenie renálnych buniek [12]. SGLT2i pozitívne ovplyvňujú zvýšenú glukoneogenézu pri DM.
2. Zníženie krvného tlaku vedie k spomaleniu progresie nefropatie. Metaanalýza štúdií [3] ukázala pokles krvného tlaku v rozpätí 3 – 6 mm Hg. Tento efekt je porovnateľný s poklesom tlaku pri liečbe niektorými antihypertenzívami a môže mať prínos

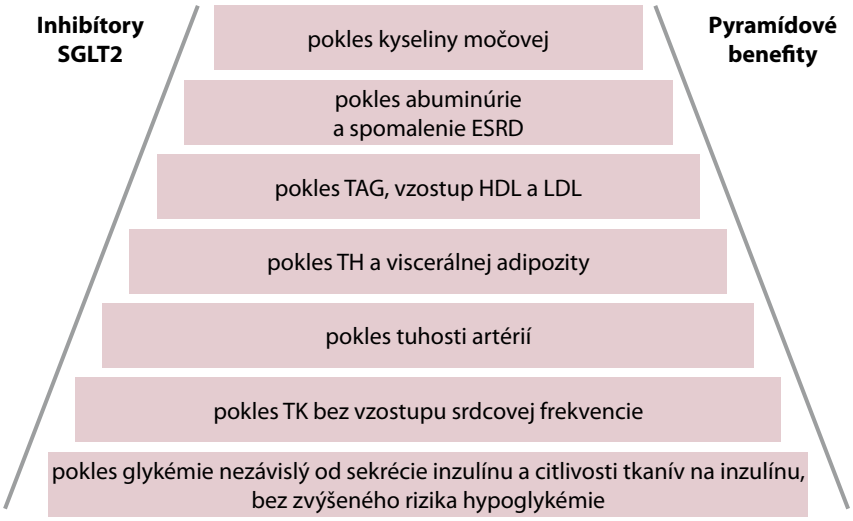


SGLT2i – SGLT2 inhibítory, GFR – glomerulárna filtrácia, P_{Bow} – Bowmanovo púzdro, NHE3 – Na^+/H^+ výmenný transportér 3, HIF – faktor indukovaný hypoxiou

Pleiotropný účinok SGLT2i má potenciál kardio- a nefroprotektívneho účinku cez nasledujúce mechanizmy:

1. SGLT2 inhibícia znižuje primárnu hyperreabsorbciu v obličkách prítomnú pri diabetes mellitus, zvyšuje/obnovuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu signálom na macula densa ($[Na^+/Cl^-/K^+]_{MD}$) a hydrostatický tlak v Bowmanovom púzdre (P_{Bow}). To vedie k zníženiu glomerulárnej hyperfiltrácie, filtrácie bielkovín a tubulárneho transportu a tým aj zníženú spotrebe kyslíka.
2. Znížením hladín glukózy SGLT2 inhibícia môže znižovať proliferáciu nefrónov, aluminúriu a zápal.
3. SGLT2i majú mierny osmoticko-diuretický, nátriuretický a urikozúrický účinok, ktorý môže znižovať extra celulárny objem (ECV), krvný tlak, hladinu kyseliny močovej a telesnú hmotnosť. Tieto zmeny majú pozitívny účinok na renálny aj kardiovaskulárny systém.
4. SGLT2i môžu inhibovať NHE3 v proximálnych tubuloch s efektom nátriurézy, poklesu GFR a krvného tlaku.
5. SGLT2i znižujú hladiny inzulínu a spotrebu vlastného aj podávaného inzulínu a zvyšujú hladiny glukagónu. Následkom je zvýšená lipoláza a hepatálna glukoneogenéza. Tieto metabolické zmeny znižujú telesnú hmotnosť, riziko hypoglykémie a vedú k miernej ketóze. Metabolické efekty týchto zmien v metabolizme majú pozitívny účinok na obličky aj srdce.
6. SGLT2i zvyšujú obsah faktora indukovaného hypoxiou (HIF) v obličkách čo môže mať renoprotektívny efekt.

Obr. 1. Mechanizmy nefroprotekcie pri liečbe SGLT2i. Upravené podľa [20].



SGLT2i – SGLT2 inibítory, TAG – triclyceridy, HDL – lipoproteíny vysokej hustoty, LDL – lipoproteíny nízkej hustoty, TK – krvný tlak

Obr. 2. Pleiotropné účinky liečby SGLT2 inhibítormi.

hlavne u vysoko rizikových pacientov. Princíp poklesu krvného tlaku je osmotický a nátriuretický účinok SGLT2i. SGLT2i tiež inhibujú Na+/H+ výmenný transportér 3 (NHE3), ktorý reabsorbuje okolo 30 % filtrovaného sodíka [13].

3. Zníženie krvného tlaku vedie k zníženiu pre- a afterloadu, čo môže pomáhať pacientom so zlyhaním srdca [7].
4. Zmeny v metabolizme SGLT2i znižujú hladiny inzulínu a zvyšujú hladiny glukagónu. Následkom zmien pomeru inzulínu a glukagónu dochádza k zvýšenej lipolýze a hepatálnej glukoneogenéze. Vzniká stav miernej ketonémie. Mierna ketonémia by mohla mať pozitívny prínos pre metabolizmus obličkového tkaniva vzhľadom na zníženú energetickú náročnosť tohto metabolizmu v porovnaní s využívaním sacharidov a tukov.
5. Efekt na renálnu hypoxiu. Zmena preferencie energetického substrátu zo sacharidov na lipidy pri liečbe SGLT2i môže mať pozitívny účinok na renálnu hypoxiu. Pri miernej ketonémii a zvýšenej utilizácii lipidov sa znižuje spotreba kyslíka a energetická náročnosť procesu získavania energie z energetických zdrojov. Posledné štúdie o renálnej ischémii ukazujú, že podanie SGLT2i dapagliflozínu deň pred operačným výkonom znižuje riziko vzostupu kreatinínu, poškodenia obličiek a markery apoptózy po 24 hod u zdravých myší [14]. Tento nefroprotektívny potenciál liečby SGLT2i nezávisí od hladín glykémií.
6. Pokles telesnej hmotnosti u pacientov liečených SGLT2i v bežnej praxi predstavuje 2 – 3 kg počas pol roka, ale aj viac (vlastné klinické skúsenosti). Vedie to nielen k ovplyvneniu výsledkov glykémie, cholesterolového spektra, ale aj k celkovému zlepšeniu fyzického a následne psychického "well-beingu" pacienta. Časť úbytku telesnej hmotnosti je podmienená znížením objemu tekutín a následne znížením telesného tuku [15]. Znižovanie telesného tuku by malo byť spojené so zvýšenou lipolýzou, oxidáciou mastných kyselín. Vedie to k presmerovaniu metabolizmu z prednostnej utilizácie sacharidov ako energetického substrátu na utilizáciu tukov [16]. Dochádza k zníženiu viscerálneho a podkožného tuku.
7. Zníženie hyperurikémie. Predpokladá sa, že glukóza v tubuloch obličiek môže facilitovať vnútrobunkový metabolizmus urátov prostredníctvom urátového transportéra GLUT9 izoformy 2 [17].
8. Zníženie glomerulárnej hyperfiltrácie. Až 99 % sodíka sa vstrebáva a len menej ako 1 % sa vylučuje obličkami. Tento proces je náročný na spotrebu kyslíka. Podľa súčasného patofyziologického výkladu mierna hyperglykémia vedie k zvýšeniu reabsorbcie NaCl v proximálnych tubuloch a jeho následnému zníženiu v toku glomerulárneho filtrátu k makula densa (oblasť v blízkosti začiatku distálneho tubulu). Na základe tubulo-glomerulárnej spätnej väzby, ktorej cieľom je dosiahnuť stabilizáciu prísunu NaCl a prietoku k makula densa, dochádza k regulácii tónusu aferentej artérie glomerulu, ktorá sa dilatuje. Týmto mechanizmom sa zvýši filtračný tlak v glomeruloch (určovaný pomerom tlaku vo vas afferens a efferens) a následne stúpa glomerulárna filtrácia. SGLT2i znižujú primárnu glomerulárnu hyperfiltráciu pri DM v proximálnom tubule, čím upravujú hyperfiltráciu prítomnú u diabetických pacientov. Dochádza k zvýšeniu NaCl v oblasti makula densa a hydrostatického tlaku v Bowmanovom púzdre. Tento účinok nie je závislý od hladiny glukózy. Empagliflozín u pacientov s DM 1. typu viedol po 8 týždňoch liečby k poklesu GFR o 19 % [18].

U pacientov s chronickým ochorením obličiek pozostávajúce nefróny kompenzujú stratu poškodených nefrónov. Preto je v zdravých fungujúcich nefrónoch zvýšená glukózová nálož. Liečba SGLT2i znižuje glomerulárnu filtráciu, ale aj spotrebu kyslíka potrebnú na transport, čo z dlhodobého hľadiska pomáha zachovať funkciu zdravých nefrónov.

ZÁVER

Obličky sú orgán, ktorý sa podieľa na regulácii hladiny glukózy jej „vypúšťaním" obličkami ako aj glukoneogenézou. Synergický účinok pleiotropných efektov liečby SGLT2i môže znižovať relatívne riziko vzniku kardiovakulárnych príhod aj renálneho poškodenia až zlyhania.

SGLT2i sú účinné pri zachovanej funkcii obličiek a pri miernom znížení ich funkcie, nakoľko ich mechanizmus účinku pri znížení reabsorbcie glukózy v proximálnych tubuloch znižuje glomerulárnu hyperfiltáciu pri DM. Znižuje to súčasne potrebu kyslíka pri metabolických dejoch a znižuje albuminúriu. Očakávame výsledky ďalších klinických štúdií, ktoré skúmajú efekt SGLT2i na renálne a kardiovaskulárne funkcie. Sú to nasledujúce štúdie: DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events; ClinicalTrial.gov registration no. NCT01730534), štúdia CANVAS (The CANagliflozincardioVascular Assessment Study; ClinicalTrial.gov registration no. NCT01032629), štúdia CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation; ClinicalTrial.gov registration no. NCT02065791). Prehľad prebiehajúcich štúdií je publikovaný v práci Inzucchiniho et al [19]. Výsledky týchto štúdií by mali priniesť nové poznatky a vysvetlenie mechanizmu účinku SGLT2i aj ich liečebného potenciálu. Veríme, že táto moderná liečba skvalitní život našich pacientov s DM a zlepší ich prognózu.

Literatúra

1. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. J Clin Invest 1951; 30(2): 125–129. doi: 10.1172/JCI102424

2. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamcis during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. Scand J Clin Lab Invest 1971; 28(1): 101–109. doi: 10.3109/00365517109090668.

3. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014; 16(5): 457–466. doi: 10.1111/dom.12244.

4. Skrtic M, Cherney D. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015; 24(1): 96–103. doi: 10.1097/MNH.0000000000000084.

5. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a schift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG Outcome study? A unifying hypothesis. Diabetes Care 2016; 39(7); 1115–1122. doi: 10.2337/dc16-0542.

6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

8. Kosiborod M, Gause-Nilson AI, Sonesson C et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and concomitant heart failure. ADA 2015 Poster 1211-P. Available from: https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=1.

9. Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetologia 2016; 59(9): 2036–2039. doi: 10.1007/s00125-016-4017-1.

10. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 37. doi: 10.1186/s12933-016-0356-y.

11. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103(3): 373–381. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.052.

12. Vallon V, Rose M, Gerasimova M et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. Am J Physiol Renal Physiol 2013; 304(2): F156–F167. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012.

13. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na+/ H+ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. J Am Soc Nephrol 2014; 25(9): 2028–2039. doi: 10.1681/ASN.2013060588.

14. Chang YK, Choi H, Jeong JY et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. PLoS One 2016; 11(7): e0158810. doi: 10.1371/journal.pone.0158810.

15. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2014; 16(2): 159–169. doi: 10.1111/dom.12189.

16. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014; 124(2): 499–508. doi: 10.1172/JCI72227.

17. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity inrenal tubule by increased glycosuria. Biopharm Drug Dispos 2014; 35(7): 391–404. doi: 10.1002/bdd.1909.

18. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2014; 129(4): 587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.

19. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res 2015; 12(2): 90–100. doi: 10.1177/1479164114559852.

20. Vallonk V, Thomson SC. Ovplyvnenie reabsorbcie glukózy v obličkách: pleiotropný účinok SGLT2 inhibítorov. Diabetologia 2017; 60(2): 215–225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.

doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.
Interná a diabetologická ambulancia, Košice
diabetolog@gmail.com