PROSPECTS
IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(2), 59-64
https://prospects.wum.edu.pl/

Review Article

DAPAGLIFLOZIN - NEW SOLUTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE TREATMENT

Maciej Bara*[1], Jakub Starownik[2], Jakub Szydło[1], Patryk Gryszkiewicz[1], Jakub Nieznański[3]

[1] *Infant Jesus Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Poland.*

[2] *Military Institute of Medicine - National Research Institute, 04-141 Warsaw, Poland.*

[3] *Independent Public Health Care Complex in Minsk Mazowiecki, 05-300 Minsk Mazowiecki, Poland.*

* Correspondence, e-mail: maaciej.bara@gmail.com

Received: 24.03.2024 / Accepted: 06.05.2024 / Published: 05.06.2024

ABSTRACT

Despite being developed relatively recently, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have proven to be versatile pharmaceuticals useful in treatment of diabetes mellitus, heart failure and chronic kidney disease. Extensive and ongoing studies confirm more and more of their beneficial effects on metabolic, cardiovascular and renal health. Most of the conducted studies focused on patients suffering from diabetes mellitus type 2. Recent study, DAPA - CKD, published in the New England Journal of Medicine, confirmed the beneficial effect of dapagliflozin on chronic kidney disease of any etiology. This discovery has cemented flozins' status as nephroprotective drugs and led to a new indication of use for dapagliflozin - chronic kidney disease. In Poland treatment of chronic kidney disease with dapagliflozin is reimbursed in patients with chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 ml/min/1.73m^2, albuminuria or proteinuria who were treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers (ACEi/ARB) for ≥4 weeks or with contraindications for ACEi/ARB therapy. Due to reimbursement, dapagliflozin therapy is financially available for a wide population of patients and, in light of recent discoveries, should be considered by clinicians.

KEYWORDS: dapagliflozin, chronic kidney disease, SGLT2i, nephrology

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Flozyny to grupa relatywnie nowopowstałych leków, których mechanizm działania polega na bardzo silnej, wybiórczej i odwracalnej inhibicji kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT2 - ang. sodium-glucose cotransporter 2). SGLT-2 to kotransporter glukozowo-sodowy zlokalizowany w nerce na błonie kanalika bliższego nefronu od strony jego światła w segmentach S1 i S2. Odpowiada on za reabsorpcję ok. 97% przefiltrowanej glukozy z powstałego moczu pierwotnego. W przypadku zablokowania tego kotransportera zmniejszony zostaje wychwyt zwrotny glukozy, co powoduje zwiększenie wydalania glukozy z moczem i jednoczasowe zmniejszenie stężenia glukozy we krwi niezależnie od stężenia insuliny. Co ciekawe, z uwagi na brak upośledzania przez flozyny mechanizmów autoregulacji ich stosowanie nie wiąże się z ryzykiem hipoglikemii [1 - 3].

Z uwagi na efekt działania inhibitorów SGLT2, w przebiegu ich stosowania można zaobserwować utratę masy ciała związaną z deficytem kalorycznym wywołanym utratą glukozy z moczem oraz zmniejszeniem objętości osocza wywołanym natriurezą [4]. Z tym drugim wiąże się także korzystny efekt hipotensyjny flozyn, wynoszący średnio od -3 do -6 mmHg skurczowego i od -1 do -2 mmHg rozkurczowego ciśnienia tętniczego, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego [5].

Za główny mechanizm nefroprotekcyjny inhibitorów SGLT2 uważane jest zwiększenie stężenia sodu w plamce gęstej. Prowadzi to do obkurczenia tętniczki doprowadzającej i zmniejszenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, co zmniejsza białkomocz i spowalnia postęp przewlekłej choroby nerek (PChN) [6]. Poza tym zaobserwowano zmniejszoną produkcję mediatorów stanu zapalnego, takich jak interleukina-6 czy transformujący czynnik wzrostu beta. Z uwagi na zmniejszony nakład

pracy związany z inhibicją kotransportu zwrotnego glukozy i sodu w nerce zaobserwowano zmniejszenie hipoksji nerek, wzrost produkcji erytropoetyny i wzrost hematokrytu [7].

Zwiększone stężenie jonów sodowych w dystalnej części nefronu wywołane przez inhibitory SGLT2 prowadzi do aktywacji aldosteronu, co z kolei prowadzi do zwiększenia kaliurezy i obniżenia osoczowego stężenia potasu. W badaniu CREDENCE wykazano znaczące zmniejszenie częstotliwości epizodów hiperkaliemii i redukcję zużycia leków hipokaliemizujących bez zwiększenia częstotliwości epizodów hipokaliemii u pacjentów stosujących kanagliflozynę [8].

W Polsce zarejestrowane są 4 substancje z grupy flozyn: dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna i ertugliflozyna, z czego tylko dapagliflozyna jest zarejestrowana do leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych niezależnie od cukrzycy.

Celem pracy jest przedstawienie podstaw naukowych do stosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek niezależnie od współwystępującej cukrzycy.

2. Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek jest rozpoznawana, gdy jedno lub oba z poniższych kryteriów utrzymują się dłużej niż 3 miesiące [9]:

1) Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR - ang. glomerular filtration rate) <60 ml/min/1,73m^2 (kategorie/stadia G3a–G5).
2) Marker uszkodzenia nerek (1 lub więcej):

- albuminuria - utrata z moczem ≥30 mg/d lub - wskaźnik albumina/kreatynina (ACR – ang. albumin creatinine ratio) ≥30 mg/g
- nieprawidłowość osadu w moczu: izolowany krwinkomocz z obecnością dysmorficznych erytrocytów, wałeczki erytrocytowe, leukocytowe, tłuszczowe, ziarniste lub komórki nabłonka
- zaburzenia elektrolitowe lub inne nieprawidłowości spowodowane zaburzeniami kanalikowymi
- nieprawidłowości strukturalne wykryte za pomocą obrazowania, np. wielotorbielowatość nerek, guzy nerek, nerki małe o zwiększonej echogeniczności
- stan po transplantacji nerki.

Wielkość GFR szacuje się na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy, a szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wyznaczany jest na podstawie równania Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) lub równania Cockcrofta i Gaulta. W badaniach naukowych wykazano, że używanie wzoru CKD-EPI zmniejsza ryzyko błędu przy GFR ≥ 60 ml/min/1,73m^2. Nie ma istotnych klinicznie różnic w dokładności obydwu wzorów przy niskim GFR, niemniej przewaga CKD-EPI w przedziałach z pośrednim i wysokim GFR jest niebagatelna [10 - 12].

Zaawansowanie PChN jest oceniane na podstawie dwóch czynników: wartości eGFR (Tabela 1.) oraz obecności albuminurii (Tabela 2.). Wielkość albuminurii jest ustalana na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina.

Tabela 1. Stadia PChN wg eGFR.

Kategorie GFR	Wartość eGFR (ml/min/1,73m^2)
G1	≥90
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	<15

Tabela 2. Kategorie albuminurii wg ACR [13].

Kategoria albuminurii	ACR	Opis
A1	<30 mg/g	Normalna do lekko zwiększonej
A2	30-300 mg/g	Umiarkowanie zwiększona
A3	>300 mg/g	Znacznie zwiększona

PChN może prowadzić do wielu powikłań, w tym zwiększenia ryzyka współchorobowości. Udowodniono to w badaniu obejmującym 1 274 374 osoby (Tabela 3.) Średnia liczba chorób współistniejących u osób z przewlekłą chorobą nerek wyniosła 3,4 (SD 1,9) w porównaniu do średniej liczby chorób wynoszącej 0,9 (SD 1,4) w populacji ogólnej [14].

Tabela 3. Ryzyko wybranych zaburzeń psychicznych w populacji chorych na PChN i populacji ogólnej.

	Współczynnik występowania (%) w grupie z PChN (n= 33 567)	Współczynnik występowania (%) w grupie kontrolnej (n=1 240 807)
Współchorobowość	98,2	51,8
Depresja	17,7	10,7
Stany lękowe i inne zaburzenia nerwicowe	11,1	4,1
Nadużywanie innych substancji psychoaktywnych	7,3	3,1

Choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie, niewydolność serca, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca i choroba naczyń obwodowych, wykazywały najwyższe wartości skorygowanego ilorazu szans w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Nie jest to zaskakujące - nadciśnienie, cukrzyca i choroba naczyń obwodowych mogą prowadzić do rozwoju PChN, a procesy sercowo-naczyniowe mogą przyspieszać w kontekście tej choroby.

Na podstawie badania obejmującego 6 908 440 pacjentów wykazano, że PChN charakteryzuje się wysoką częstością występowania na całym świecie - od 11 do 13%. Większość przypadków PChN występuje w stadium 3 [15].

Jest to choroba związana z zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. W badaniu prowadzonym na populacji kanadyjskiej w wieku 30-85 lat wykazano różnice pomiędzy oczekiwaną długością życia w zależności od wielkości eGFR w poszczególnych grupach wiekowych. Wszystkie grupy wiekowe i obie płcie wykazały krótszą oczekiwaną długość życia u osób z niższymi poziomami czynności nerek w porównaniu z tymi, które miały stosunkowo wyższe poziomy czynności określane za pomocą eGFR. W kategoriach eGFR wynoszących odpowiednio ≥60 ml/min/1,73/m^2, 45–59 ml/min/1,73m^2 i 30–44 ml/min/1,73m^2, oczekiwana długość życia mężczyzn była konsekwentnie krótsza niż kobiet we wszystkich warstwach wiekowych. Natomiast dla eGFR 15–29 ml/min/1,73/m^2 oczekiwana długość życia nie różniła się w zależności od płci [16].

Monitorowanie epidemiologii przewlekłej choroby nerek dostarcza nam niepokojących informacji. Według raportu Global Burden of Disease, PChN jako jedna z niewielu jednostek chorobowych w latach 1990–2017 zanotowała wzrost współczynnika umieralności o 41,5%. W 1990 roku PChN zajmowała 36. miejsce na liście najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Natomiast w latach 2016 i 2017 zajmowała odpowiednio 12. i 13. miejsce. Eksperci przewidują, że do 2040 roku PChN może stać się 5. najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [17].

3. Dapagliflozyna w PChN

W licznych badaniach (m.in. EMPA-HF, DAPA-HF, EMPEROR - Reduced, CANVAS Program) wykazano korzystny wpływ leków z grupy inhibitorów SGLT2 na profil nerkowy pacjentów chorujących na cukrzycę oraz niewydolność serca [18]. Wiązało się to z poszerzaniem pierwotnych wskazań do stosowania tych preparatów. Do niedawna działanie nefroprotekcyjne flozyn uważano raczej za pośredni wynik poprawy kontroli chorób podstawowych. Wraz z wykazywaniem niezależnych mechanizmów nefroprotekcji [19], inhibitory SGLT2 znajdują coraz szersze zastosowanie w farmakoterapii pacjentów cierpiących na przewlekłą chorobę nerek. Szczególnym przykładem jest tutaj dapagliflozyna, która ze względu na precyzyjnie udokumentowany, korzystny wpływ na spowolnienie progresji PChN otrzymała od Europejskiej Agencji Leków (EMA - ang. European Medicines Agency) oficjalne wskazanie do stosowania w przebiegu przewlekłej choroby nerek [20].

Badaniem, na podstawie którego przyznano dapagliflozynie wskazanie w terapii PChN było DAPA-CKD, przeprowadzone w 2020 roku [21]. Było to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, sponsorowane przez firmę AstraZeneca. Badanie DAPA-CKD obejmowało 386 ośrodków.

W 21 krajach łącznie uczestniczyło w nim 4304 pacjentów. Warunkiem włączenia pacjentów do badania była wartość eGFR pomiędzy 25 a 75 ml/min/1,73m^2 oraz stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (wyrażony w mg/g) pomiędzy 200 a 5000. Dodatkowym wymogiem było otrzymywanie przez pacjentów przez okres co najmniej 4 tygodni poprzedzających początek badania ustalonej dawki leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub też antagonisty receptora angiotensyny II – w określonych warunkach niektórzy pacjenci nie mogący przyjmować leków z tych grup również zostali włączeni do badania. Należy zaznaczyć, że głównymi warunkami wykluczającymi uczestników z badania była udokumentowana cukrzyca typu 1, wielotorbielowatość nerek, nefropatia toczniowa czy ANCA-dodatnie zapalenie małych naczyń.

Średnie eGFR pacjentów włączonych do badania wynosiło 43,1±12,4 ml/min/1,73m^2, a 67,5% pacjentów dodatkowo chorowało na cukrzycę typu drugiego. Po przeprowadzeniu randomizacji (z uwzględnieniem ewentualnej diagnozy cukrzycy II oraz nasilenia wydalania albumin wraz z moczem) podzielono uczestników na dwie grupy. Grupa badawcza otrzymywała dapagliflozynę w dawce 10 mg raz na dobę, grupa kontrolna otrzymywała w tym czasie stosownie przygotowane placebo.

Pierwotne punkty końcowe badania obejmowały wystąpienie jednego z wymienionych zdarzeń medycznych: spadek eGFR co najmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowej, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon pacjenta z powodów sercowo-naczyniowych lub związanych z zaburzeniami pracy nerek. W grupie badawczej, otrzymującej dapagliflozynę, ich wystąpienie odnotowano u 9,2% pacjentów, w porównaniu z 14,5% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka 0,61; 95% przedział ufności 0,51 do 0,72; P<0,001). Dodatkowo odnotowano różnicę w średnim rocznym spadku eGFR pomiędzy dwiema grupami – w grupie badawczej było to 2,86±0,11 ml/min/1,73m^2, podczas gdy w grupie kontrolnej roczne pogorszenie funkcji nerek wynosiło średnio 3,79±0,11 ml/min/1,73m^2, co daje różnicę w wysokości 0,93 ml/min/1,73m^2 rok do roku (95% przedział ufności, 0,61 do 1,25). Wyniki tego badania jednoznacznie udowodniły, że dapagliflozyna wykazuje istotne działanie nefroprotekcyjne w grupie pacjentów cierpiących na przewlekłą chorobę nerek niezależnie od tego, czy jest ona wywołana przez cukrzycę.

DAPA-CKD było pierwszym opublikowanym badaniem zaprojektowanym w celu oceny wpływu inhibitora SGLT2 na nerkowe pierwotne punkty końcowe, niezależne od cukrzycy, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W 2022 roku opublikowano także badanie EMPA KIDNEY, w którym wykazano korzystny wpływ empagliflozyny na zmniejszenie ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz na spowolnienie progresji choroby nerek u pacjentów ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od rodzaju występującej u nich nefropatii [22]. Warto mieć na uwadze, że obecnie jedynie dapagliflozyna jest zarejestrowana w Polsce do leczenia przewlekłej choroby nerek, niezależnie od obecności chorób współwystępujących.

Poza wskazaniami dla populacji dorosłych dapagliflozyna jest również zarejestrowana jako lek możliwy do stosowania u pacjentów pediatrycznych od 10 roku życia w przebiegu cukrzycy typu 2. Pojawiają się natomiast prace, które badają wpływ dapagliflozyny u dzieci w przebiegu PChN. W 2021 roku przeprowadzono pilotażowe badanie mające na celu bezpieczeństwo i ocenę skuteczności obniżania wartości proteinurii u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w populacji chińskiej. Badanie przeprowadzono na 9 dzieciach w wieku 6-18 lat. W punkcie

Tabela 4. Korzyści nerkowe wykazane w wybranych badaniach klinicznych w populacji pacjentów chorujących i niechorujących na cukrzycę przyjmujących inhibitor SGLT2 vs placebo. Kompozyt nerkowy zdefiniowany był następująco w poszczególnych badaniach: DAPA-CKD - spadek eGFR ≥50%, schyłkowa choroba nerek, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych; DAPA - HF - spadek eGFR ≥50% utrzymany przez 28 dni, schyłkowa choroba nerek, śmierć z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych; EMPEROR - Reduced - dializa lub przeszczepienie nerki, utrzymana redukcja eGFR ≥40% lub obniżenie eGFR <15 ml/min/1,73m^2 jeżeli początkowy eGFR >30 ml/min/1,73m^2 lub eGFR <10 ml/min/1,73m^2 jeżeli początkowy eGFR <30 ml/min/1,73m^2.

	Kompozyt nerkowy (współczynnik ryzyka, 95% przedział ufności)	Spowolnienie obniżenia eGFR	Okres obserwacji w latach (mediana)	Śmierć z dowolnej przyczyny (współczynnik ryzyka, 95% przedział ufności)
DAPA-CKD	0,61 HR (95% CI 0,51 – 0,72)	tak	2,4	0,69 HR (95% CI 0,53 – 0,88)
DAPA-HF	0,71 HR (95% CI 0,44 – 1,16)	tak	1,6	0,83 HR (95% CI 0,71 – 0,97)
EMPEROR - Reduced	0,50 HR (95% CI 0,32 – 0,77)	tak	1,3	0,92 HR (95% CI 0,77 – 1,10)

startowym badania wartości proteinurii pacjentów wynosiły 2,1 (1,4–2,6) g/m^2, po 4 tygodniach 1,4 (0,9–2,1) g/m^2 i 1,5 (1,2–2,2) g/m^2 po 12 tygodniach. W ciągu pierwszych 4 tygodni wartości proteinurii u badanych obniżyły się o 33,3% (95% CI, 23,1%–43,4%), natomiast po 12 tygodniach badania o 22,6% (95% CI, 8,3%–36,9%). Powyższe wyniki przedstawiają statystycznie istotną poprawę wartości proteinurii po podaży dapagliflozyny ($p<0,05$) w tej populacji pacjentów pediatrycznych [23]. Niestety obecnie dostępna jest bardzo mała ilość publikacji badających wpływ flozyn, w tym dapagliflozyny, na przebieg PChN u dzieci. W związku z tym kontynuowanie badań w tym kierunku jest bardzo istotne, szczególnie na dużych grupach pacjentów, co być może pozwoliłoby dalej rozszerzyć wskazania do stosowania dapagliflozyny.

4. Dyskusja

Powyższe dane na temat PChN dają jasny obraz, że jest to schorzenie, które jest faktycznym problemem społecznym na wielu płaszczyznach. Nie dość, że jest to jedna z częściej występujących chorób, przez co bywa nazywana kolejną chorobą cywilizacyjną, to wiąże się też z szeregiem poważnych konsekwencji. Bardzo często współwystępuje z innymi jednostkami chorobowymi, m.in. niewydolnością serca czy cukrzycą, ale też nieleczona doprowadza do schyłkowej niewydolności nerek i potrzeby przewlekłej dializoterapii i konieczności transplantacji nerki. Wszystko to wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia pacjentów chorujących na PChN, a wraz z postępem choroby generuje coraz większe koszty leczenia zarówno dla pacjenta jak i dla ośrodków leczniczych. Inhibitory SGLT2 były dobrze znane ze swojego wpływu na funkcję nerek u pacjentów leczonych tymi preparatami ze wskazań innych niż nerkowe, tj. cukrzyca lub niewydolność serca. Nie zmienia to faktu, że badanie DAPA-CKD było przełomowe i pozwoliło na rozszerzenie wskazań do stosowania dapagliflozyny również na pacjentów z PChN bez chorób współwystępujących i niezależnie od etiologii PChN. Ubogi do tej pory arsenał leków stosowanych w PChN został rozszerzony, co daje nowe możliwości w zakresie politerapii oraz terapii u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii preparatami do tej pory stosowanymi - szczególnie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi – ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors) czy inhibitorami receptora angiotensyny (ARB – ang. angiotensin receptor blockers). Bardzo istotny w tym względzie jest również wysoki profil bezpieczeństwa dapagliflozyny. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi jej stosowania są zakażenia układu moczowego (związane ze zwiększonym wydalaniem glukozy z moczem) i pojedyncze epizody hipoglikemii. Warto zauważyć, że i tak niskie ryzyko hipoglikemii u osób stosujących dapagliflozynę jest jeszcze niższe u pacjentów z prawidłową glikemią. Natomiast niepewność w związku ze stosowaniem dapagliflozyny wzbudzał w ostatnim czasie jej zmienny status refundacji w Polsce. 1 listopada 2023 roku dapagliflozyna utraciła wskazania refundacyjne, żeby 1 stycznia 2024 roku na nowo je otrzymać.

Inną flozyną badaną w kierunku PChN była empagliflozyna, która dzięki badaniu EMPA-KIDNEY otrzymała od Europejskiej Agencji Leków w lipcu 2022 roku zatwierdzenie w celu leczenia pacjentów dorosłych dotkniętych PChN.

Aktualnie prowadzonych jest wiele badań mających na celu analizę wpływu różnych flozyn na przebieg nie tylko PChN, ale również cukrzycy czy chorób sercowo-naczyniowych. W ten sposób wciąż badane są dapagliflozyna i empagliflozyna i jednocześnie są to flozyny z największą ilością trwających aktualnie badań w ramach analizy wpływu na PChN. W przypadku ertugliflozyny zostało przeprowadzone badanie mające na celu analizę wpływu leku na pacjentów chorujących jednocześnie na cukrzycę typu 2 i PChN w stadium 3. Brakuje natomiast badań skoncentrowanych tylko na wpływie ertugliflozyny na przebieg PChN u pacjentów, tak jak to miało miejsce w przypadku dapagliflozyny. Kanagliflozyna badana jest aktualnie pod kątem bezpieczeństwa i wpływu na chorych z późnymi stadiami PChN.

Powyższe nowe rejestracje stanowiły kamień milowy w walce z PChN. Pozwolą one w większym stopniu kontrolować chorobę i jej skutki, lecz dalsze badania powinny być wciąż prowadzone, celem zwiększania bezpieczeństwa pacjentów oraz odkrywania nowych leków bądź poszerzania rejestracji leków już znanych.

Wkład autorski: Opracowanie koncepcji, M.B., J.S., J.S., P.G., J.N.; zasoby, M.B., J.S., J.S., P.G., J.N.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, M.B., J.S., J.S., P.G., J.N.; recenzja i edycja, M.B., J.S., J.S., P.G., J.N. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Finansowanie: Badanie nie zostało sfinansowane ze źródeł zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Mende, C.W. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv. Ther.* **2022**, *39(1)*, 148-164. DOI: 10.1007/s12325-021-01994-2
2. Rieg, T.; Vallon, V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* **2018**, *61(10)*, 2079-2086. DOI: 10.1007/s00125-018-4654-7
3. Jasleen, B.; Vishal, G.K.; Sameera, M.; Fahad, M.; Brendan, O.; Deion, S.; Pemminati S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. *Cureus*. **2023**, *15(1)*, Art. No: e33939. DOI: 10.7759/cureus.33939
4. Lee, P.C.; Ganguly, S.; Goh, S.Y. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes. Rev.* **2018**, *19*, 1630–1641. DOI: 10.1111/obr.12755.
5. Thomas, M.C.; Cherney, D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* **2018**, *61*, 2098–2107. DOI: 10.1007/s00125-018-4669-0.
6. Heerspink, H.J.; Perkins, B.A.; Fitchett, D.H. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* **2016**, *134*, 752–772. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887
7. Sano, M.; Takei, M.; Shiraishi, Y.; Suzuki, Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J. Clin. Med. Res.* **2016**, *8(12)*, 844-847 DOI: 10.14740/jocmr2760w
8. Perkovic, V.; Jardine, M.J.; Neal, B.; Bompoint, S.; Heerspink, H.J.L.; Charytan, D.M.; Edwards, R.; Agarwal, R.; Bakris, G.; Bull, S.; Cannon, C.P.; Capuano, G.; Chu, P.L.; de Zeeuw, D.; Greene, T.; Levin, A.; Pollock, C.; Wheeler, D.C.; Yavin, Y.; Zhang, H.; Zinman, B.; Meininger, G.; Brenner, B.M.; Mahaffey, K.W.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380(24)*, 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
9. Webster, A.C.; Nagler, E.V.; Morton, R.L.; Masson, P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* **2017**, *389(10075)*, 1238-1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
10. Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Greene, T.; Zhang, Y.L.; Beck, G.J.; Froissart, M.; Hamm, L.L.; Lewis, J.B.; Mauer, M.; Navis, G.J.; Steffes, M.W.; Eggers, P.W.; Coresh, J.; Levey, A.S. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m2. *Am. J. Kidney Dis.* **2010**, *56(3)*, 486-95. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026
11. Delanaye, P.; Cavalier, E.; Pottel, H.; Stehlé, T. New and old GFR equations: a European perspective. *Clin. Kidney J.* **2023**, *16(9)*, 1375-1383. DOI: 10.1093/ckj/sfad039
12. Michels, W.M.; Grootendorst, D.C.; Verduijn, M.; Elliott, E.G.; Dekker, F.W.; Krediet, R.T. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *5(6)*, 1003-9. doi: 10.2215/CJN.06870909
13. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Avaliable online: https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)31270-9/fulltext#secsectitle0015 (accessed on March 13, 2024)
14. MacRae, C.; Mercer, S.W.; Guthrie, B.; Henderson, D. Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *Br. J. Gen. Pract.* **2021**, *71(704)*, Art. No: e243-e249. DOI: 10.3399/bjgp20X714125
15. Hill, N.R.; Fatoba, S.T.; Oke, J.L.; Hirst, J.A.; O'Callaghan, C.A.; Lasserson, D.S.; Hobbs, F.D. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **2016**, *11(7)*, Art. No: e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
16. Turin, T.C.; Tonelli, M.; Manns, B.J.; Ravani, P.; Ahmed, S.B.; Hemmelgarn, B.R. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2012**, *27(8)*, 3182-6. DOI: 10.1093/ndt/gfs052
17. Kovesdy, C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int.* Suppl. **2022**, *12(1)*, 7-11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
18. Bailey, C.J.; Day, C.; Bellary, S.; Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr. Diab. Rep.* **2022**, *22(1)*, 39-52. https://doi.org/10.1007/s11892-021-01442-z
19. Yau, K.; Dharia, A.; Alrowiyti, I.; Cherney, D.Z.I. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int. Rep.* **2022**, *7(7)*, 1463-1476. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.04.094
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Forxiga. Available Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf (accessed on March 10, 2024).
21. Heerspink, H.J.L.; Stefánsson, B.V.; Correa-Rotter, R.;

Chertow, G.M.; Greene, T.; Hou, F.F.; Mann, J.F.E.; McMurray, J.J.V.; Lindberg, M.; Rossing, P.; Sjöström, C.D.; Toto, R.D.; Langkilde, A.M.; Wheeler, D.C; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383(15)*, 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816

22. Herrington, W.G.; Staplin, N.; Wanner, C.; Green, J.B.; Hauske, S.J.; Emberson, J.R.; Preiss, D.; Judge, P.; Mayne, K.J.; Ng, S.Y.A.; Sammons, E.; Zhu, D.; Hill, M.; Stevens, W.; Wallendszus, K.; Brenner, S.; Cheung, A.K.; Liu, Z.H.; Li, J.; Hooi, L.S.; Liu, W.; Kadowaki, T.; Nangaku, M.; Levin, A.; Cherney, D.; Maggioni, A.P.; Pontremoli, R.; Deo, R.; Goto, S.; Rossello, X.; Tuttle, K.R.; Steubl, D.; Petrini, M.; Massey, D.; Eilbracht, J.; Brueckmann, M.; Landray, M.J.; Baigent, C.; Haynes, R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388(2)*, 117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

23. Liu, J.; Cui, J.; Fang, X.; Chen, J.; Yan, W.; Shen, Q.; Xu, H. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Inherited Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Kidney Int. Rep.* **2021**, *7(3)*, 638-641. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.12.019