Nové možnosti ovlivnění progrese diabetického onemocnění ledvin

Vladimír Tesař, Jan Vachek

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Progresi diabetického onemocnění ledvin bylo donedávna možno ovlivnit pouze inhibicí systému renin-angiotenzin. Inhibitory SGLT2 (sodíko-glukózového kotransportéru 2) v proximálním tubulu ledvin vyvolávají natriurézou a mechanismem tubuloglomerulární zpětné vazby zvyšují tonus glomerulární aferentní arterioly a snižují glomerulární tlak. Empagliflozin ve studii EMPA-REG Outcome významně snížil riziko progrese diabetického onemocnění ledvin a další analýzy ukázaly i jeho významný antiproteinurický účinek. S přihlédnutím k současnému kardioprotektivnímu i renoprotektivnímu účinku empagliflozinu a vysoké mortalitě, kardiovaskulární morbiditě a riziku progrese do terminálního selhání ledvin u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin by měla být léčba glifloziny zvážena u všech pacientů s diabetickou nefropatií. Přesné místo gliflozinů v léčbě pacientů s diabetickým onemocněním ledvin ukáží probíhající studie s dalšími glifloziny s primárně renálními cílovými parametry.

Klíčová slova: diabetické onemocnění ledvin – empagliflozin – glomerulární hypertenze – progrese

Gliflozins slow down the progression of diabetic kidney disease

Summary

Until recently progression of diabetic kidney disease could have been slowed down only by the inhibition of the renin-angiotensin system. Inhibitors of SGLT2 (sodium-glucose transporter 2) in the proximal tubulus of the kidney induce natriuresis and by the activation of the tubuloglomerular feedback increase the tone of the afferent arteriole and decrease the glomerular pressure. Empagliflozin in the study EMPA-REG Outcome significantly decreased the risk of progression of diabetic kidney disease and further analyses also demonstrated its potent antiproteinuric effect. Taking into consideration the concomitant cardioprotective and renoprotective effect of empagliflozin and high mortality, cardiovascular morbidity and risk of progression into end-stage renal disease of diabetic kidney disease treatment with gliflozins should be considered in all patients with diabetic nephropathy. Exact place of gliflozins in the treatment of patients with diabetic kidney disease will be established by the further ongoing studies with other gliflozins with primary renal endpoints.

Key words: diabetic kidney disease – empagliflozin – glomerular hypertension – progression

Mechanismus progrese chronických nefropatií

Již před více než 30 lety bylo zjištěno, že chronická onemocnění ledvin, včetně diabetické nefropatie, mají od určité úrovně poklesu glomerulární filtrace (prakticky vždy při glomerulární filtraci < 0,5 ml/s) tendenci k různé rychlé progresi do terminálního selhání ledvin, a to i pokud je základní renální onemocnění stabilizováno (remise glomerulonefritidy, optimální metabolická kompenzace diabetu u diabetické nefropatie, dobrá kontrola systémového krevního tlaku u hypertenzní nefrosklerózy). Progrese renální insuficience závisí na typu renálního onemocnění, velikosti proteinurie a kontrole systémového krevního tlaku.

U diabetického onemocnění ledvin koreluje renální riziko (riziko vývoje chronického selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací) s vyšší albuminurií a je srovnatelné s nediabetickými nefropatiemi s obdobnou úrovní albuminurie (proteinurie) a glomerulární filtrace. Pacienti s diabetickou nefropatií mají ale ve srovnání s pacienty s nediabetickým onemocněním ledvin a srovnatelnou úrovní proteinurie a glomerulární filtrace výrazně vyšší kardiovaskulární riziko [1]. Selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie je nejčastější příčinou chronického selhání ledvin ve vyspělých zemích (diabetici představují asi 30–40 % všech dialyzovaných pacientů), přestože se se vzhledem k vysokému kardiovaskulárnímu riziku velká část pacientů s diabetickým onemocněním ledvin selhání ledvin nedomože.

Na základě experimentálních studií (u potkanů s 5/6 nefrektomií) byla skupinou prof. Brennera zformulována

teorie, že hlavní příčinou progresu chronických nefropatií je zvýšený intraglomerulární tlak [1]. Dle této (**hemodynamické**) teorie dochází v souvislosti s redukcí počtu fungujících nefronů v reziduálních nefronech ke kompenzačním změnám charakterizovaným mj. dilatací aferentní arterioly a zvýšenou perfúzí glomerulů, jejímž důsledkem je hyperfiltrace, která zvyšuje glomerulární filtraci připadající na jednotlivý nefron. **Glomerulární hyperfiltrace** v reziduálních nefronech pomáhá udržovat celkovou glomerulární filtraci na vyšší úrovni, než odpovídá počtu reziduálních nefronů, a v tomto směru jde o změnu adaptivní, důsledkem zvýšeného glomerulárního tlaku je ale zvýšená glomerulární permeabilita (klinicky se projevující **proteinurií**), **glomeruloskleróza** a další redukce počtu reziduálních nefronů. Vzniká tak bludný kruh vedoucí k postupnému zvyšování sklerotických glomerulů a progresi chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin.

Proteinurii a v experimentu i glomerulosklerózu bylo možno snížit snížením systémového krevního tlaku [2]. V souladu s Brennerovou teorií bylo ale prokázáno, že **snížit proteinurii a omezit glomerulosklerózu lze i beze změny systémového krevního tlaku zvýšením tonu aferentní arterioly** (např. nízkoproteinovou dietou) **nebo snížením tonu eferentní arterioly** (podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu) [3]. Na tyto časné experimenty navázaly klinické studie, které ukázaly, že podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu lze dosáhnout u diabetiků [4] i nediabetiků [5] výraznější redukce proteinurie a zpomalení progresu chronické renální insuficience než srovnatelným snížením krevního tlaku jinými léky.

Snížení glomerulárního tlaku a proteinurie inhibicí systému renin-angiotenzin

Terapeutické postupy snižující glomerulární tlak byly v posledních 20 letech zaměřeny kromě redukce systémového krevního tlaku prakticky **výhradně na snížení tonu eferentní arterioly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory AT₁-receptoru pro angiotenzin (ARB)**.

Randomizované kontrolované studie s ACE nebo ARB proběhly u proteinurických pacientů s diabetem 1. typu a u pacientů s diabetem 2. typu ve fázi klinicky manifestní diabetické nefropatie (proteinurie), mikroalbuminurie i normoalbuminurie a konzistentně prokázaly nefroprotektivní efekt inhibice systému renin-angiotenzin (RAS).

U pacientů s diabetem 1. typu snížil inhibitor ACE kaptopril během 3letého sledování proteinurii a **riziko progresu chronické renální insuficience** asi o 50 % [6]. U hypertenzních diabetiků 2. typu snížil irbesartan ve studii IDNT [7] a losartan ve studii RENAAL [8] riziko zdvojnásobení sérového kreatininu při srovnatelné kontrole krevního tlaku o 33 %, resp. 25 %, a podobným významným způsobem bylo v obou studiích sníženo riziko vývoje terminálního selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací. Studie IRMA-2 [9] ukázala, že irbesartanem

v dávce 300 mg denně lze u hypertenzních mikroalbuminurických diabetiků 2. typu snížit riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie téměř o 70 % a ve studiích BENEDICT [10] a ROADMAP [11] bylo ukázáno, že lze u normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu snížit trandolaprillem, resp. olmesartanem ve srovnání s placebem riziko vývoje mikroalbuminurie o 40 %, resp. 23 %.

Blokátory AT₁-receptoru pro angiotenzin a inhibitory ACE jsou tedy nepochybně u pacientů s diabetem 1. a 2. typu antihypertenzivem první volby a měly by být podávány i normotenzním nemocným nejpozději ve fázi mikroalbuminurie. Riziko progresu diabetického onemocnění ledvin ale jen snižují, u většiny diabetiků diabetické onemocnění ledvin progreduje i přes inhibici systému RAS ať už ACEI nebo ARB.

Pokusy o intenzivnější blokádu systému RAS kombinací ACEI s ARB (studie VA NEPHRON-D) [12] nebo kombinací ACEI nebo ARB s inhibitorem reninu aliskirenem (studie ALTITUDE) [13] ale nebyly úspěšné a intenzivnější blokáda systému RAS byla spojena s vyšším rizikem hyperkalemie, hypotenze a akutního zhoršení funkce ledvin.

Neúspěšné byly i další velké studie u pacientů s diabetickou nefropatií: studie ASCEND [14] s antagonistou endotelinu avosentanem a BEACON [15] se stimuletem Nr2/Keap bardoxolenem, v obou případech byly studie předčasně zastaveny pro vyšší výskyt retence tekutin a srdečního selhání.

Renoprotektivní účinek empagliflozinu – aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby a konstrikce dilatové aferentní arterioly

Léčba perorálními antidiabetiky je u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin obtížná. Metformin doporučovaný u diabetiků 2. typu jako lék první linie je spojen u pacientů s akutním zhoršením funkce ledvin s výrazně zvýšeným rizikem laktátové acidózy [16], deriváty sulfonylurey zřejmě ve srovnání s metforminem zvyšují riziko progresu chronické renální insuficience [17]. Zvýšené riziko retence tekutin a srdečního selhání vedlo také u slibného antidiabetika, agonisty PPAR γ rosiglitazonu, k jeho stažení z trhu [18]. Renoprotektivní účinky GLP1 agonistů a možné renoprotektivní účinky gliptinů [19] jsou diskutovány níže.

Pro diabetické onemocnění ledvin je typická dilatace aferentní arterioly glomerulu, která zvyšuje glomerulární tlak a také umožňuje snadněji přenést do glomerulu zvýšený systémový tlak. Ovlivnění sníženého tonu (dilatace) aferentní arterioly bylo donedávna možné pouze prostřednictvím **nízkoproteinové diety**, jejímž hlavním problémem je omezená compliance pacientů a nutnost (ne vždy dostupného) kvalitního nutričního poradenství.

Tonus aferentní arterioly lze nyní nově ovlivnit i aktivací tubuloglomerulárního feedbacku **glifloziny**, inhibitory kotransportéru sodíku a glukózy (SGLT2) v proximálním tubulu. Snížení zpětné resorpce glukózy v proximálním tubulu navozuje osmotickou diurézu a zvýšenou dodávku iontů sodíku do místa zvaného macula densa v distálním nefronu, které funguje jako sodíkový senzor. Aktivace

macula densa stimuluje kontrakci dilatované aferentní arterioly a snižuje zvýšený glomerulární tlak. Efekt gliflozinů je zhruba stejně velký jako efekt inhibitorů ACE nebo ARB (které snižují glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly), je ale k účinku inhibitorů ACE a ARB aditivní. Renoprotektivní účinek gliflozinů tak opět potvrzuje platnost hemodynamické teorie [2] přisuzující hlavní roli v progresi chronických nefropatií glomerulární hypertenzi.

Klinický význam aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby empagliflozinem ukázala recentně publikovaná studie EMPA-REG Outcome. Studie EMPA-REG Outcome [20] randomizovala 7 020 pacientů s diabetem 2. typu a odhadovanou glomerulární filtrací alespoň 30 ml/min/1,73 m² buď k empagliflozinu (v dávce 10 nebo 25 mg) nebo k placebu 1krát denně. Primárním cílovým parametrem byl kompozit kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Léčba empagliflozinem snížila (nezávisle na dávce) výskyt primárního cílového parametru o 14 % ($p = 0,04$) a kardiovaskulární mortality o 38 %.

Prespecifikovanými renálními cílovými parametry byly nová nebo horšící se nefropatie (progrese do makroalbuminurie, zdvojnásobení sérového kreatininu, zahájení náhrady funkce ledvin nebo úmrtí způsobené onemocněním ledvin) a nová (incidentní) albuminurie. Nová nebo horšící se nefropatie se v průběhu studie vyvinula u 12,7 % pacientů léčených empagliflozinem a u 18,8 % pacientů léčených placebem. Empagliflozin tedy snížil riziko vývoje nové nebo horšící se nefropatie o 39 % ($p < 0,001$). K zdvojnásobení sérového kreatininu došlo u 1,5 % pacientů léčených empagliflozinem a u 2,6 % pacientů na placebu (snížení relativního rizika o 44 %; $p < 0,001$). Náhradu funkce ledvin bylo nutno zahájit u 0,3 % pacientů na empagliflozinu a u 0,6 % pacientů léčených placebem (snížení relativního rizika o 55 %; $p = 0,04$). Nebyl rozdíl v riziku nově vzniklé albuminurie [21].

Empagliflozin tedy ve studii EMPA-REG Outcome tedy u diabetiků 2. typu léčených blokádou RAS dále statisticky vysoce významně snížil riziko progresu diabetického onemocnění ledvin. Výsledky studie EMPA-REG Outcome jsou opravdu průlomové. Po 15 letech neúspěchů jen nyní k dispozici lék, který je u pacientů s diabetickým onemocněním současně kardioprotektivní [20] i renoprotektivní [21].

Vývoj odhadované glomerulární filtrace u pacientů léčených empagliflozinem ve studii EMPA-REG Outcome byl podobný jako u pacientů léčených inhibitory ACE. Počáteční pokles odhadované glomerulární filtrace (v souvislosti s akutním poklesem glomerulárního tlaku) byl následován její dlouhodobou stabilizací, zatímco u pacientů v placebové větvi glomerulární filtrace trvale klesala. Mechanismus snížení glomerulárního tlaku empagliflozinem (konstrikce dilatované aferentní arterioly) je odlišný od mechanismu účinku inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátorů receptoru 1 pro angiotenzin (dilatace eferentní arterioly), účinek obou empagliflozinů a inhibice systému renin-angiotenzin je proto aditivní.

Přestože jsou renální výsledky studie EMPA-REG Outcome impresivní, bylo opakovaně zdůrazňováno, že je třeba je vzít do jisté míry jako předběžné a budou nutné vyžadovat potvrzení dalšími studiemi. Je třeba zdůraznit, že se populace pacientů ve studii EMPA-REG Outcome lišila od pacientů ve studiích primárně orientovaných na diabetickou nefropatii (např. jen 29 % pacientů mělo alespoň mikroalbuminurii, renální endpoint – nová nebo zhoršující se nefropatie – byl ve studii zastoupen hlavně přechodem z mikroalbuminurie do makroalbuminurie, který může být reverzibilní, v některých případech nebylo možno jasně rozhodnout, zda zhoršení renální funkce bylo akutní, potenciálně reverzibilní, nebo chronické, pacienti byli léčeni inhibitory systému renin-angiotenzin, ale nebylo garantováno, že byli na maximální tolerované dávce těchto léků).

Od publikování renálních výsledků studie EMPA-REG Outcome byly publikovány sekundární analýzy této studie a také některá data týkající se jiného inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu. Těmto recentním studiím se budu v tomto textu dále podrobněji věnovat.

Recentně byla publikována podrobná analýza vlivu empagliflozinu na albuminurii ve studii EMPA-REG Outcome [22]. Ze 7 020 pacientů zařazených do studie byla data o poměru albumin/kreatinin v moči dostupná pro 6 953 pacientů, z nichž bylo 59 % normoalbuminurických, 29 % mikroalbuminurických a 11 % mělo již významnou proteinurii. Během 3 měsíců léčby došlo u pacientů léčených empagliflozinem k poklesu albuminurie (vždy statisticky významně) u normoalbuminurických pacientů o 7 %, mikroalbuminurických o 25 % a makroalbuminurických o 32 %. Snížení albuminurie přetrvávalo u léčených pacientů po celou dobu sledování (164 týdnů) a u pacientů s mikroalbuminurií a makroalbuminurií i měsíc po vysazení empagliflozinu. Mikroalbuminuričtí pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s placebem o 43 % větší pravděpodobnost dosažení normoalbuminurie a makroalbuminuričtí pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s placebem o 82 % vyšší pravděpodobnost vývoje mikroalbuminurie nebo normoalbuminurie.

V další analýze byl sledován u 2 286 pacientů vliv 24 týdnů léčby empagliflozinem na HbA_{1c}, krevní tlak a hmotnost v závislosti na renální funkci [23]. Vliv empagliflozinu na HbA_{1c} výrazně, ale na tělesnou hmotnost jen mírně klesal se snižující se glomerulární filtrací, vliv na systolický i diastolický krevní tlak ale zůstal zachován i u pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s/1,73 m². Vliv empagliflozinu na redukci krevního tlaku a redukci váhy tak zůstává zachován i u pacientů s pokročilou renální insuficiencí. I když není mechanismus zachovalého antihypertenzního účinku u pacientů s pokročilou renální insuficiencí zcela jasný, předpokládá se, že může souviset s natriuretickým účinkem empagliflozinu. Glifloziny by tak mohly být renoprotektivní i na úrovni renální funkce, u níž je jejich antidiabetický účinek výrazně omezený.

Otevřenou otázkou pochopitelně zůstává, do jaké míry jsou renoprotektivní účinky empagliflozinu pro tuto mo-

leku specifické a do jaké míry jde o efekt, který by mohl mít i ostatní glifloziny. Je třeba zdůraznit, že dokud nebudou k dispozici jednoznačná data ze studií s jinými glifloziny, je nutno příslušný efekt vztahovat vždy k té molekule, pro kterou byl prokázán.

Z poslední doby existují doklady pro nefroprotektivní účinek kanagliflozinu. Sekundární analýza studie CANTATA-SU [24] ukázala možný antialbuminurický a renoprotektivní účinek kanagliflozinu [25]. Nedávno byly publikovány výsledky 2 studií programu CANVAS s kanagliflozinem u celkem 10 142 pacientů s diabetem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem [26]. Kanagliflozin ve srovnání s placebem významně (o 14 %) snížil primární složený kardiovaskulární cílový parametr, nedošlo však k významnému snížení kardiovaskulární ani celkové mortality jako v případě empagliflozinu. Analýza výsledků studie také ukázala příznivý vliv kanagliflozinu na progresi albuminurie (snížení rizika o 27 %) a 40% trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace, nutnosti náhrady funkce ledvin nebo smrti v souvislosti s onemocněním ledvin (snížení rizika o 40 %). Na rozdíl od studie EMPA-REG Outcome ale bylo v programu CANVAS u pacientů léčených kanagliflozinem popsáno vyšší riziko amputací (2× vyšší ve srovnání s placebem).

V současné době probíhají další randomizované kontrolované studie fáze 3 s glifloziny s primárně renálními endopointy (např. studie CREDENCE s kanagliflozinem), které by měly renální benefity gliflozinů potvrdit.

Po publikaci výsledků studie EMPA-REG Outcome a do jisté míry i studie CANVAS máme k dispozici silná klinická data o kardioprotektivním i nefroprotektivním účinku gliflozinů. Glifloziny (preferenčně empagliflozin) by měly být (dle našeho názoru) pro pacienty s diabetem (a časnou fází diabetického onemocnění ledvin) dostupné zatím alespoň jako léky druhé linie.

Je třeba zdůraznit, že i jiná antidiabetika mohou být renoprotektivní (i když jejich potenciální renoprotektivita pravděpodobně přímo nesouvisí s ovlivněním glomerulárního tlaku, ale spíše s jejich účinky protizánětlivými a antifibrotickými). Liraglutid, analog peptidu podobného glukagonu (glucagon-like peptide 1), v nedávno publikované velké randomizované kontrolované studii (LEADER) snížil u 9 340 pacientů s diabetem 2. typu riziko kompozitního renálního endpointu (nově vzniklá a perzistující makroalbuminurie, trvalé zdvojnásobení sérového kreatininu, terminální selhání ledvin nebo smrt v důsledku onemocnění ledvin) o 22 %, což bylo dáno zejména 26% snížením nově vzniklé perzistující makroalbuminurie [27]. V současné době probíhá velká studie s inhibitory DPP4 linagliptinem (CARMELINA – NCT01897532), jejíž výsledky by měly být k dispozici v průběhu roku 2018. Renoprotektivní účinek liraglutidu by mohl být k účinku gliflozinů aditivní.

Zdá se tedy, že budoucnost pacientů s diabetickým onemocněním ledvin je nyní v každém případě možno vidět mnohem pozitivněji, než tomu bylo ještě nedávno.

Literatura

- Haynes R, Staplin N, Emberson J et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis* 2014; 64(1): 40–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.013>>
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307(11): 652–659.
- Pedersen EB, Mogensen CE. Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36(3): 231–237.
- Anderson S, Rennke HG, Garcia DL et al. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989; 36(4): 526–536.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(20): 1456–1462. Erratum in *N Engl J Med* 1993; 330(2): 152.
- Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(15): 939–945.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851–860.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861–869.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870–878.
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1941–1951.
- Haller H, Ito S, Izzo JL et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364(10): 907–917. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007994>>.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369(20): 1892–1903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>>. Erratum in *N Engl J Med* 2014; 158: A7255.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2204–2213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>>.
- Mann JF, Green D, Jamerson K et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3): 527–535. <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009060593>>.
- De Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369(26): 2492–2503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306033>>.
- Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Should restrictions be relaxed for metformin use in chronic kidney disease? No, we should never again compromise safety! *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1281–1286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-2327>>.
- Hung AM, Roumie CL, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney Int* 2012; 81(7): 698–706. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.444>>.
- Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 824–831. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp604>>.

19. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(3): 441–449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.024>>.
20. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
21. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
22. Cherney DZ, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8): 610–621. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30182-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30182-1)>.
23. Cherney DZ, Cooper ME, Tikkanen I et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HBA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2017. pii: A0085–2538(17)30477–5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>>.
24. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2016; 28(1): 368–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016030278>>.
25. De Boer IH, Kahn SE. SGLT2 inhibitors – sweet success for diabetic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 7–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016060650>>.
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
27. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 839–848. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>>.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

✉ vladimir.tesar@vfn.cz

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2017

Přijato po recenzi 27. 9. 2017