



REVISTA ELETRÔNICA

# Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

## Uma análise dos benefícios dos Inibidores do SGLT2 na evolução da doença renal crônica além do diabetes mellitus tipo 2

An analysis of the benefits of SGLT2 inhibitors in the progression of chronic kidney disease beyond type 2 diabetes

Un análisis de los beneficios de los inhibidores de SGLT2 en la progresión de la enfermedad renal crónica más allá de la diabetes mellitus tipo 2

Luanna Sousa Borges Silva<sup>1</sup>, Tallita Lougon Duarte<sup>1</sup>, Isabella Harume Ribeiro Hojo<sup>2</sup>, Larissa de Oliveira Lima Fonseca<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar o benefício e a segurança do uso dos Inibidores do SGLT2 na progressão da doença renal crônica (DRC) em pacientes diabéticos e não diabéticos. **Revisão bibliográfica:** A doença renal crônica aumenta os riscos de eventos cardiovasculares e renais, além de diminuir a expectativa e qualidade de vida. A maior causa de DRC no mundo é diabetes mellitus tipo 2, tratada inclusive com os inibidores do SGLT2. No entanto, há uma parcela da população que possui DRC por causas não diabéticas que também é beneficiada com o uso dessa classe de medicamentos. Os Inibidores de SGLT2 exercem mecanismo renoprotetor, mediado pelo feedback tubuloglomerular através da diminuição da reabsorção tubular proximal de sódio com vasoconstrição arteriolar aferente glomerular, revertendo a hipertensão intraglomerular. Há uma queda inicial da função renal após o uso dos Inibidores de SGLT2, que é revertida a longo prazo com continuação do uso desses medicamentos. **Considerações finais:** Os Inibidores da SGLT2 retardam a progressão da doença renal crônica e reduzem, com segurança, os riscos de mortalidade cardiovascular e insuficiência renal em pacientes com DRC com ou sem DM tipo 2.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica, Inibidor do SGLT2, Insuficiência renal.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the benefit and safety of using SGLT2 inhibitors in the progression of chronic kidney disease (CKD) in non-diabetic patients. **Literature review:** Chronic kidney disease increases the risk of cardiovascular and renal events, in addition to reducing life expectancy and quality of life. The biggest cause of CKD in the world is type 2 diabetes mellitus, which is also treated with SGLT2 inhibitors. However, there is a portion of the population that has CKD due to non-diabetic causes that also benefit from the use of this class of medications. SGLT2 inhibitors exert a renoprotective mechanism, mediated by tubuloglomerular feedback through the reduction of proximal tubular sodium reabsorption with glomerular afferent arteriolar vasoconstriction, reversing intraglomerular hypertension. There is an initial drop in renal function after the use of SGLT2 inhibitors, which is reversed in the long term with continued use of these medications. **Final considerations:** SGLT2 inhibitors delay the progression of chronic kidney disease and safely reduce the risks of cardiovascular mortality and renal failure in patients with CKD with or without type 2 (DM).

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, SGLT2 inhibitor, Renal insufficiency.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (Univassouras), Vassouras - RJ.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Betim - MG.

SUBMETIDO EM: 02/2024

| ACEITO EM: 3/2024

| PUBLICADO EM: 8/2024

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el beneficio y la seguridad del uso de inhibidores de SGLT2 en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes no diabéticos. **Revisión de la literatura:** La enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y renales, además de reducir la esperanza y calidad de vida. La principal causa de ERC en el mundo es la diabetes mellitus tipo 2, que también se trata con inhibidores de SGLT2. Sin embargo, hay una porción de la población que padece ERC por causas no diabéticas que también se beneficia del uso de esta clase de medicamentos. Los inhibidores de SGLT2 ejercen un mecanismo renoprotector, mediado por retroalimentación túbulo-glomerular a través de la reducción de la reabsorción de sodio en los túbulos proximales con vasoconstricción arteriolar aferente glomerular, lo que revierte la hipertensión intraglomerular. Hay una caída inicial de la función renal después del uso de inhibidores de SGLT2, que se revierte a largo plazo con el uso continuado de estos medicamentos. **Consideraciones finales:** Los inhibidores de SGLT2 retrasan la progresión de la enfermedad renal crónica y reducen de forma segura los riesgos de mortalidad cardiovascular e insuficiencia renal en pacientes con ERC con o sin diabetes tipo 2.

**Palabras clave:** Enfermedad Renal Crónica, Inhibidor del SGLT2, Insuficiencia renal.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma preocupação crescente para a saúde pública em todo o mundo, pois além de acelerar as doenças cardiovasculares, eleva sua morbidade e mortalidade, se associando à redução da qualidade de vida e ao aumento do risco de insuficiência renal, condição fatal sem a instituição de terapia de substituição apropriada, o que torna seu cuidado dispendioso. Essas razões justificam a relevância do emprego de medidas que visam retardar a progressão da DRC e evitar a diálise ou o transplante renal. (THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2023; HEERSPINK HJL, et al., 2020).

A doença renal crônica é caracterizada entre outros fatores, pela presença de relação albumina/creatinina na urina (UACR)  $\geq 30$  mg/g e/ou taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, além de ser frequentemente progressiva. A diminuição da taxa de filtração glomerular e a presença de albuminúria representam fatores de risco chave para o desenvolvimento subsequente de insuficiência renal (MOSENZON O, et al., 2022; EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2023)

Até recentemente, as únicas classes de medicamentos que demonstraram retardar o declínio da função renal eram os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). Entretanto, a maior parte das evidências foi gerada em pacientes com diabetes tipo 2, de forma que os inibidores da ECA eram os únicos tratamentos farmacológicos que demonstraram prevenir a insuficiência renal em pacientes com DRC sem diabetes mellitus tipo 2 (HEERSPINK HJL, et al., 2020).

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), foram inicialmente desenvolvidos como agentes redutores de glicose para pessoas com diabetes mellitus tipo 2. Através da filtração glomerular os inibidores da SGLT2 alcançam a superfície luminal das células tubulares proximais, onde se ligam as proteínas SGLT2, inibindo a reabsorção de sódio e glicose do túbulo renal, resultando em maior excreção urinária de sódio e glicose.

O principal mecanismo renoprotetor da inibição do SGLT2 ocorre através do aumento da distribuição tubular distal de sódio e cloreto para a mácula densa, o que aumenta o feedback tubuloglomerular, causando reversão da vasodilatação arteriolar aferente que resulta em uma redução aguda na pressão intraglomerular e na TFGe. No entanto, essa queda aguda da TFGe após o início da inibição do SGLT2 é estabilizada a longo prazo, podendo ser reversível (OSHIMA M, et al., 2020; HERRINGTON WG, et al., 2021).

Os mecanismos subjacentes ainda não são totalmente reconhecidos, mas sugere-se que os benefícios dos inibidores do SGLT2 sejam independentes dos seus efeitos de redução da glicemia e podem ser mediados pela natriurese e pela diurese osmótica induzida pela glicose, levando a uma redução da pressão intraglomerular, o que explica que esse efeito também é favorável para preservar a função renal em pessoas

com doenças renais devido a outras causas além do diabetes tipo 2 (JARDINE MJ, et al., 2020; WAIJER SW, et al., 2022; HEERSPINK HJL, et al., 2020; WHEELER DC, et al., 2020).

A hipertensão intraglomerular, da qual a albuminúria é um marcador, tem sido sugerida como uma via final comum para a progressão da doença renal, compartilhada por muitas formas de doença renal crônica (DRC), em virtude da redução do número de néfrons, induzindo hiperfiltração nos glomérulos restantes (HERRINGTON WG, et al., 2021). Se amplamente implementado, o uso de inibidores do SGLT2 poderá ter um efeito substancial nos impactos da doença renal crônica na saúde pública (EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2024).

Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de amplificar o uso dos Inibidores da SGLT2 no tratamento da DRC com ou sem diabetes tipo 2. Considerando tudo isso, o objetivo do estudo foi analisar o benefício e segurança do uso dos Inibidores da SGLT2 na prevenção da evolução da DRC em pacientes diabéticos e não diabéticos.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Inibidores do SGLT2 na Doença renal crônica

Pacientes com doença renal crônica apresentam alto risco de resultados renais e cardiovasculares adversos. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) reduzem o risco desses eventos e retardam a progressão para insuficiência renal em pacientes com e sem diabetes tipo 2, tanto nos estágios iniciais quanto nos mais avançados da DRC (HEERSPINK HJL, et al., 2021; HEERSPINK HJL, et al., 2020; MOSENZON O, et al., 2022; THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2023).

Os inibidores do SGLT2 foram originalmente desenvolvidos como medicamentos orais para redução da glicose. Estudos anteriores mostraram que a eficácia na redução da hemoglobina glicada (HbA 1c) dos inibidores do SGLT2 é atenuada ou ausente em pacientes com TFG<sub>e</sub> reduzida. Dessa forma, presumiu-se que os inibidores do SGLT2 não seriam capazes de prevenir complicações micro e macrovasculares em pacientes com TFG<sub>e</sub> reduzida.

No entanto, vários ensaios clínicos demonstraram que os inibidores do SGLT2 previnem a progressão da doença renal crônica (DRC), insuficiência renal e eventos cardiovasculares em pacientes com DRC e que os agentes que oferecem proteção renal geralmente apresentam maiores benefícios relativos naqueles com albuminúria (ou proteinúria) mais elevada no início do tratamento (WAIJER SW, et al., 2022; JARDINE MJ, et al., 2021).

A albuminúria é um forte preditor de progressão da doença renal e doença cardiovascular e, juntamente com a TFG<sub>e</sub>, é a base para o sistema de classificação de risco de doença renal *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (JARDINE MJ, et al., 2021). Clinicamente, uma redução na pressão intraglomerular manifesta-se como um declínio na TFG<sub>e</sub> no início do tratamento, que é completamente reversível após a descontinuação do tratamento, mesmo após vários anos de tratamento.

Dados emergentes em pacientes com diabetes tipo 2 demonstraram que reduções agudas na TFG<sub>e</sub> de até 30% logo após o início do SGLT2 não estão associadas a um risco aumentado de eventos adversos (EAs), apoiando o uso continuado desses agentes apesar da redução aguda na TFG<sub>e</sub> frequentemente visto. Além disso, vários estudos com IECA e BRA sugeriram que uma redução inicial maior na TFG<sub>e</sub> está associada à atenuação da progressão da DRC durante o tratamento prolongado, sugerindo que a redução aguda inicial na TFG<sub>e</sub> pode servir como um marcador de benefício terapêutico (JONGS N, et al., 2022).

### Estudos com dapaglifozina

O início dos inibidores do SGLT2 está associado a um aumento abrupto da creatinina sérica e um declínio correspondente na TFG<sub>e</sub> de 3–5 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>. Antes da disponibilidade de dados de ensaios de segurança cardiovascular, havia a preocupação de que o aumento abrupto da creatinina pudesse ser um sinal de dano relacionado à lesão renal aguda (LRA) que tivesse um efeito deletério na sobrevivência. Foi

demonstrado no ensaio DAPA-CKD que a dapagliflozina (DAPA), reduziu o risco de declínio abrupto da função renal em pacientes com DRC com albuminúria, com e sem diabetes tipo 2 (HEERSPINK HJL, et al., 2022).

A fragilidade, estado de maior vulnerabilidade a estressores físicos devido a degeneração progressiva e sustentada em múltiplos sistemas fisiológicos, está se tornando cada vez mais comum. Pacientes frágeis com DRC apresentam risco aumentado de doença renal progressiva, doença cardiovascular e morte em todos os estágios da DRC. A maioria dos pacientes inscritos no ensaio DAPA-CKD foram classificados como frágeis.

O benefício relativo da dapagliflozina na redução do risco de resultados clínicos em comparação com o placebo foi consistente em todas as categorias de fragilidade. Embora os pacientes com fragilidade mais grave no início do estudo tenham apresentado mais eventos adversos graves (EAGs), esses foram menos frequentes em pacientes randomizados para dapagliflozina em comparação com placebo (VART P, et al., 2023).

É observado no início do uso dos inibidores do SGLT2 redução aguda na TFG<sub>e</sub>, juntamente com redução na albuminúria, mesmo em participantes com bom controle glicêmico. Em conjunto com fortes dados experimentais, esses dados levaram à especulação de que os efeitos renoprotetores dos inibidores de SGLT2 podem envolver não apenas melhorias nos parâmetros metabólicos, mas também alterações favoráveis na hemodinâmica glomerular.

Assim, tal como os IECA e os BRA, os inibidores do SGLT2 também podem ser benéficos para pacientes com doença renal não diabética (WHEELER DC, et al., 2020). Acredita-se que a queda inicial da TFG<sub>e</sub> na condição diabética seja induzida por uma redução na pressão glomerular, uma vez que a captação de sódio regulada pelo SGLT2 é aumentada devido à glicosúria, que, por sua vez, causa feedback tubuloglomerular (SHIBATA R, et al., 2022).

A administração diária de DAPA resultou em uma queda inicial significativa da TFG<sub>e</sub> em pacientes com DRC sem DM. Entre os pacientes tratados com dapagliflozina, uma redução aguda maior na TFG<sub>e</sub> foi associada à atenuação da inclinação crônica da TFG<sub>e</sub> (SHIBATA R, et al., 2022; JONGS N, et al., 2022). Os benefícios da dapagliflozina nos desfechos renais e cardiovasculares em pacientes com DRC estão presentes em todas as categorias de risco avaliadas do KDIGO, conforme definido pela UACR e/ou TFG<sub>e</sub>, sem evidência de heterogeneidade.

Os benefícios absolutos da dapagliflozina foram consistentes em todas as categorias de risco do KDIGO, mas aumentaram acentuadamente entre os pacientes com níveis mais elevados de UACR. Essas descobertas são evidentes entre participantes com e sem diabetes tipo 2. Juntos, esses achados apoiam o início do tratamento com dapagliflozina em um amplo grupo de pacientes com DRC, independentemente do risco basal de KDIGO ou da presença de diabetes (WAIJER SW, et al., 2022).

O ensaio Dapagliflozina e Prevenção de Resultados Adversos na Doença Renal Crônica (DAPA-CKD) demonstrou que o inibidor do SGLT2 dapagliflozina reduziu significativamente o risco de insuficiência renal e hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e prolongou a sobrevida em pacientes com DRC com e sem diabetes tipo 2. Além disso, injúria renal aguda (IRA) ocorreu com menos frequência no grupo dapagliflozina em comparação ao placebo. Estes dados apoiam o perfil benefício-risco favorável da dapagliflozina e endossam as diretrizes revisadas de prática clínica que recomendam o uso de inibidores do SGLT2 em pacientes com DRC (HEERSPINK HJL, et al., 2021; HEERSPINK HJL, et al., 2022)

### **Estudos com Empaglifozina**

Ensaio randomizados de inibidores do SGLT2 demonstraram consistentemente que essa classe de tratamento reduz o risco de progressão da doença renal (medido com resultados dicotômicos) em pacientes com doença renal crônica com ou sem diabetes, em grande parte independentemente da doença renal primária subjacente.

No estudo EMPA-KIDNEY, a alocação para empagliflozina em comparação com placebo causou uma queda aguda modesta na TFGe e depois retardou substancialmente a progressão a longo prazo da doença renal crônica. Os benefícios a longo prazo variaram de acordo com o estado de diabetes, TFGe e, mais proeminentemente, UACR (e características relacionadas, como risco previsto de insuficiência renal) (EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2024).

Em particular, os benefícios do tratamento com empagliflozina foram consistentes entre pacientes com ou sem diabetes e independentemente da TFGe na randomização. Houve alguma evidência de que a redução proporcional do risco pode ter sido maior entre pacientes com proporções urinárias de albumina/creatinina mais altas. O tratamento com empagliflozina foi eficaz independentemente do estado de diabetes e foi eficaz em pacientes com uma ampla gama de TFGe, até aproximadamente 20 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup>.

O risco de hospitalização por qualquer causa foi 14% menor no grupo da empagliflozina do que no grupo do placebo. A empagliflozina retardou a taxa de declínio da TFGe a longo prazo entre pacientes com uma relação albumina/creatinina urinária inferior a 300 no início do estudo, incluindo pacientes com uma relação albumina/creatinina urinária <30 (THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2023).

Entre uma ampla gama de pacientes com DRC que estavam em risco de progressão da doença, incluindo um grande número de pacientes sem diabetes, com TFGe inferior a 30 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> e com baixa relação albumina/creatinina urinária, o tratamento com empagliflozina levou a um menor risco de progressão da doença renal ou morte por causas cardiovasculares do que o placebo. Nas análises subsidiárias do ensaio EMPA-KIDNEY, que incluiu um grande número de doentes com causas não diabéticas de doença renal crônica em risco de progressão, a empagliflozina reduziu o risco de progressão da doença renal, com efeitos de dimensão amplamente semelhante em doentes com diferentes doenças renais primárias.

Os resultados destas análises do EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD e outros grandes ensaios sugerem que o uso generalizado de inibidores do SGLT2 deve reduzir substancialmente a carga global futura de insuficiência renal devido a causas primárias de doença renal diabética e não diabética. A consistência dos resultados destas e de outras análises permite diretrizes simples de prática clínica para pacientes com doença renal crônica (EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2024).

### **Estudos com Canaglifozina**

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) diminuem os níveis de hemoglobina glicada e demonstraram efeitos favoráveis nos resultados renais e cardiovasculares em grandes ensaios clínicos envolvendo pacientes com diabetes tipo 2. O ensaio CREDENCE (Canagliflozina e Eventos Renais em Diabetes com Avaliação Clínica de Nefropatia Estabelecida) mostrou que a administração prolongada de canagliflozina conferiu proteção renal e cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 com doença renal crônica (HEERSPINK HJL, et al., 2020).

O efeito dos inibidores do SGLT2 na redução da glicose é atenuado em níveis reduzidos de TFGe e, como consequência, levantou-se a hipótese de que o efeito dos inibidores do SGLT2 no benefício clínico seria igualmente atenuado com uma TFGe mais baixa. As indicações regulamentares originais restringiam a utilização de inibidores do SGLT2 a um limite inferior de TFGe de 45 ou 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> devido à eficácia reduzida na redução da glicemia abaixo destes níveis.

Apesar da atenuação da eficácia na redução da glicemia em pacientes com função renal comprometida, os efeitos protetores renais no ensaio CREDENCE, foram favoráveis na redução da relação albumina-creatinina urinária e na preservação da TFGe (JARDINE MJ, et al., 2020).

Grandes ensaios sobre resultados cardiovasculares demonstraram que a queda inicial na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) após o início da inibição do SGLT2 é seguida por uma estabilização do declínio da função renal a longo prazo. Na análise post hoc do estudo CREDENCE, demonstrou-se que uma queda inicial na TFGe em resposta à canagliflozina é comum, mas uma queda maior de 30% na TFGe foi um evento raro.

Também demonstrou que as trajetórias de longo prazo da TFG<sub>e</sub>, bem como os perfis de segurança geral e renal durante o tratamento com canagliflozina foram semelhantes, independentemente da queda inicial da TFG<sub>e</sub>, exceto quando excedeu incomumente 30%, quando eventos adversos e eventos adversos relacionados à função renal foram relatados mais frequentemente. Estes dados sugerem que uma diminuição aguda na TFG<sub>e</sub> até 30% pode ser tolerada após o início do tratamento com canagliflozina. Considerando os efeitos benéficos da canagliflozina nos resultados renais e cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC, os dados sugerem que uma queda aguda na TFG<sub>e</sub> de não mais que 30% após o início da canagliflozina pode não ser motivo para preocupação de segurança, mas um monitoramento rigoroso da função renal continua essencial (OSHIMA M, et al., 2020).

O declínio agudo e modesto da TFG<sub>e</sub> observado em estudos anteriores atenuou-se ao longo do tempo e foi consistente com um efeito mediado hemodinamicamente que lembra aqueles observados com a terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina. A canagliflozina reduziu com segurança os eventos renais e cardiovasculares na população analisada pelo estudo.

Na análise secundária, os efeitos da canagliflozina em resultados renais, cardiovasculares e de segurança clinicamente importantes foram consistentes em toda a ampla faixa de TFG<sub>e</sub> incluída, inclusive na faixa inferior de TFG<sub>e</sub> de 30–45 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> onde os efeitos da glicose são mínimos. A canagliflozina previne com segurança eventos renais e cardiovasculares clinicamente importantes em pessoas com diabetes, albuminúria substancial e uma TFG<sub>e</sub> no início do tratamento entre 30 e 90 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>.

Esses efeitos parecem consistentes em todas as categorias de TFG<sub>e</sub>, com maiores benefícios absolutos para desfechos renais em categorias de TFG<sub>e</sub> mais baixas. Dessa forma, considera-se a expansão do início do tratamento com canagliflozina para aqueles com uma TFG<sub>e</sub> de 30 a <45 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, e a continuação geral do tratamento até ao início da diálise ou à recepção do transplante renal (JARDINE MJ, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença renal crônica é progressiva, evoluindo com diminuição da TFG<sub>e</sub> e albuminúria, que representam fortes fatores de risco para o desenvolvimento subsequente de insuficiência renal. Os estudos foram consistentes em apresentar os benefícios do uso dos inibidores da SGLT2 em uma ampla gama de pacientes com DRC, com e sem diabetes. Esses medicamentos reduzem os riscos de eventos cardiovasculares e retardam a progressão da DRC. Dessa forma, é imprescindível a introdução dos Inibidores de SGLT2 em pacientes portadores de DRC independente de diabetes mellitus tipo 2, visando assegurar adequado tratamento e evitar desfechos desfavoráveis.

## REFERÊNCIAS

1. BAKRIS G, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clinical journal of the American Society Nephrology*, 2020; 15(12): 1705-1714.
2. CHARYTAN DM, et al. Cardiorenal protective effects of canagliflozin in CREDENCE according to glucose lowering. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2023; 11(3): 003270.
3. CHERTOW GM, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society Nephrology*, 2021; 32(9): 2352-2361.
4. EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the empa-kidney trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2024; 12(1): 39-50.
5. EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2024; 12(1): 51-60.

6. HEERSPINK HJL, et al. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney International*, 2022; 101(1): 174-184.
7. HEERSPINK HJL, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *European Heart Journal*, 2021; 42(13): 1216-1227.
8. HEERSPINK HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 2020; 383(15): 1436-1446.
9. HERRINGTON WG, et al. Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. *European Journal of Heart Failure*, 2021; 23(8): 1260-1275.
10. JARDINE MJ, et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *Journal of the American Society Nephrology*, 2020; 31(5): 1128-1139.
11. JARDINE MJ, et al. Kidney, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin according to Baseline Albuminuria: A CREDENCE Secondary Analysis. *Clinical journal of the American Society Nephrology*, 2021; 16(3): 384-395.
12. JONGS N, et al. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *Journal of the American Society Nephrology*, 2022; 33(11): 2094-2107.
13. MCMURRAY JJV, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients with Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Failure*, 2021; 9(11): 807-820.
14. MOSENZON O, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients with Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses from the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care*, 2022; 45(10): 2350–2359.
15. OSHIMA M, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney International*, 2020; 99(4): 999-1009.
16. PERKOVIC V. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The new england journal of medicine*, 2019; 380(24): 2295-2306.
17. SHIBATA R, et al. Effect of dapagliflozin on the initial estimated glomerular filtration rate dip in chronic kidney disease patients without diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2022; 27(1): 44-53.
18. THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The new england journal of medicine*, 2023; 388(2): 117-127.
19. VART P, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease Across the Spectrum of Frailty. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2023; 79(2): 181.
20. WAIJER SW, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia*, 2022; 65(7): 1085-1097.
21. WHEELER DC, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020; 35(10): 1700-1711.