



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.10

Vira V. Zlatkina¹, Andriy O. Nesen², Nadiia V. Demikhova^{3,4}

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 2: Metabolomic aspects of nephroprotection

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²State Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³Sumy State University, Sumy, Ukraine

⁴Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

Citation:

Zlatkina V, Nesen A, Demikhova N. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 2: Metabolomic aspects of nephroprotection. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;1(89):94-100. doi: 10.31450/ukrjnd.9(89).2026.10.

Abstract. The article is the second part of a review series devoted to metabolomic aspects of nephroprotection in cardiorenal-metabolic comorbidity and the pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. Cardiorenal-metabolic syndrome, which integrates hypertension, type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, and obesity, represents a pathological continuum associated with a high risk of chronic kidney disease (CKD) progression and cardiovascular events. Although SGLT2 inhibitors have fundamentally changed the organ-protective paradigm, clinical response remains heterogeneous, underscoring the need for predictive tools and personalized strategies. This review summarizes current clinical, experimental, and metabolomic evidence regarding the mechanisms underlying SGLT2 inhibitor-mediated nephroprotection. Patients with CKD in the setting of metabolic comorbidity demonstrate a characteristic metabolomic profile marked by mitochondrial dysfunction, impaired energy metabolism, accumulation of branched-chain amino acids, dysregulation of tricarboxylic acid cycle intermediates, oxidative stress, and chronic inflammation. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is highlighted as a marker of DNA damage associated with albuminuria and glomerular filtration rate decline. SGLT2 inhibitors induce metabolic reprogramming toward more energy-efficient substrate utilization, restore mitochondrial bioenergetics, reduce renal hypoxia, and modulate lipidomic and inflammatory pathways. Identified metabolomic shifts correlate with regression of albuminuria and improved cardiovascular outcomes. Emerging data on biomarker panels, SLC5A2 genetic variants, and epigenetic mechanisms further support the concept of precision nephroprotection. Metabolomics is therefore evolving from a research tool into a promising clinical approach for patient stratification within the cardiorenal-metabolic continuum.

Keywords: SGLT2 inhibitors; cardiorenal-metabolic syndrome; chronic kidney disease; metabolomics; nephroprotection; precision medicine.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© Vira V. Zlatkina, Andriy O. Nesen, Nadiia V. Demikhova, 2026.

Correspondence should be addressed to Vira V. Zlatkina: v.zlatkina@karazin.ua

Article history:

Received November 15, 2025

Received in revised form
January 20, 2026

Accepted January 23, 2026



© Златкіна В. В., Несен А. О., Деміхова Н. В., 2026

УДК: 616.61-036.12+616.12-008.46+616.379-008.64]:616-06

Віра Владиславівна Златкіна¹, Андрій Олексійович Несен², Надія Володимирівна Деміхова^{3,4}

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу в контексті кардіоренально-метаболічної коморбідності. Частина 2: метаболомічні аспекти нефропротекції

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», Харків, Україна³Сумський державний університет, м. Суми, Україна⁴Талліннський технологічний університет, м. Таллінн, Естонія

Резюме. Робота є другою частиною серії оглядів, присвячених метаболомічним аспектам нефропротекції в умовах кардіоренально-метаболічної коморбідності та плейотропним ефектам інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (iSGLT2). Кардіоренально-метаболічний синдром, що об'єднує артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2-го типу, ішемічну хворобу серця та ожиріння, формує патологічний континуум із високим ризиком прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) і серцево-судинних подій. Незважаючи на суттєву органопротективну ефективність iSGLT2, клінічна відповідь є гетерогенною, що зумовлює потребу в персоналізованих підходах. У цьому огляді узагальнено сучасні клінічні, експериментальні та метаболомічні дані щодо механізмів нефропротекції, опосередкованої iSGLT2. Пацієнти з ХХН на тлі метаболічної коморбідності мають характерний метаболомічний профіль із ознаками мітохондріальної дисфункції, енергетичного дефіциту, накопичення амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом, дисрегуляції циклу трикарбонових кислот, оксидативного стресу та хронічного запалення. Рівень 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину в сечі розглядається як маркер ушкодження ДНК, асоційований із альбумінурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації. iSGLT2 індукують метаболічне перепрограмування з відновленням мітохондріальної біоенергетики, зменшенням ниркової гіпоксії та модифікацією ліпідного й запального профілю. Виявлені метаболомічні зсуви корелюють із регресом альбумінурії та покращенням серцево-судинних результатів. Дані щодо панелей біомаркерів, генетичних варіантів SLC5A2 та епігенетичних механізмів підтверджують перспективність персоналізованої нефропротекції. Метаболоміка розглядається як потенційний клінічний інструмент стратифікації пацієнтів у межах кардіоренально-метаболічного континууму.

Ключові слова: інгібітори SGLT2; кардіоренально-метаболічний синдром; хронічна хвороба нирок; метаболоміка; нефропротекція; персоналізована медицина.

Вступ. Тягар неінфекційних захворювань продовжує зростати в усьому світі, причому кардіоренально-метаболічний (КРМ) синдром є епіцентром цієї кризи [1]. Цей синдром, який являє собою патологічний континуум, що об'єднує артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), ішемічну хворобу серця (ІХС) та ожиріння, формує так званий смертельний квартет [2, 3]. Ураження нирок (хронічна хвороба нирок, ХХН) у цьому контексті є не просто ускладненням, а невід'ємним компонентом та потужним предиктором загальної серцево-судинної (СС) смертності [4].

Протягом десятиліть нефропротективну стратегію було зосереджено переважно на блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Однак поява інгібіто-

рів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (англ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, iSGLT2) — дапагліфлозину, емпагліфлозину, канагліфлозину — змінила парадигму лікування [5, 6]. Ці препарати продемонстрували здатність не лише контролювати глікемію, але й суттєво сповільнювати прогресування ниркової недостатності та знижувати серцево-судинну смертність незалежно від наявності діабету [7–9] yet standardized clinical guidelines for managing this transition remain lacking. Recent studies suggest that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). Проте, незважаючи на досягнення на популяційному рівні, у клінічній практиці існує проблема гетерогенності відповіді. Не всі пацієнти реагують однаково; існує варіабельність у ступені зниження альбумінурії та уповільненні падіння швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Сучасні настанови рекомендують iSGLT2 для дуже широких категорій пацієнтів (наприклад, згідно KDIGO рекомендують ініціацію за ШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² [10]), що є виправданим, але не дає інструментів для персоналізації.

Віра Златкіна
v.zlatkina@karazin.ua

Серед низки питань, які постають у клінічній практиці, актуальними є визначення пацієнтів, які отримають максимальну користь; способи прогнозування відповіді до початку лікування або на ранніх етапах тощо. Відповіді на них лежать поза межами традиційних клінічних маркерів і вимагають глибшого розуміння плейотропних механізмів дії iSGLT2. Ці препарати є не просто глюкозуричними агентами; вони є потужними метаболічними модуляторами [11–13].

Для того, щоб дослідити ці складні плейотропні механізми, недостатньо традиційних підходів, які фокусуються на одному біомаркері чи сигнальному шляху. Необхідним є надання глобальної системної картини метаболічних змін в організмі. Одним з визначних підходів до цього є метаболоміка — галузь системної біології, у рамках якої здійснюють кількісний аналіз усього набору низькомолекулярних метаболітів (метаболому) в біологічних зразках [14]. Метаболом є кінцевим продуктом взаємодії геному, транскриптому, протеому та факторів зовнішнього середовища, що робить його найближчим до клінічного фенотипу [15]. Аналіз відповідних змін дає змогу сформулювати нові гіпотези щодо молекулярних механізмів органопротекції та виявити потенційні біомаркери для прогнозування відповіді на лікування.

Мета огляду — систематизувати та критично узагальнити сучасні метаболомні дані щодо iSGLT2 у контексті нефропротекції за кардіоренальної метаболічної коморбідності та окреслити перспективи персоналізації терапії.

Метаболоміка як інструмент дослідження кардіоренально-метаболічного континууму. Цей огляд є другою частиною серії оглядів, присвячених метаболомічним аспектам нефропротекції в умовах кардіоренально-метаболічної коморбідності та плейотропним ефектам iSGLT2. Попередній було присвячено основам патофізіології та ключовим клінічним дослідженням [16]. У ньому було показано, що результати знакових досліджень, таких як DAPA-CKD [17, 18] та EMPA-KIDNEY [19, 20], продемонстрували безпрецедентне зниження ризику прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) та СС-подій, причому ці переваги поширювалися на пацієнтів як з ЦД2, так і без нього. Це призвело до швидкої імплементації iSGLT2 як терапії першої лінії в усіх провідних міжнародних настановах, включаючи Ініціативу щодо якості результатів лікування ниркових захворювань (англ. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) [21, 22]; Ініціативу із поліпшення глобальних результатів захворювань нирок (англ. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) [10, 23], рекомендації Європейського товариства кардіологів (англ. European Society of Cardiology, ESC) [24, 25] та Американської асоціації діабету (англ. American Diabetes Association, ADA) [26, 27].

Застосування метаболоміки з використанням таких платформ, як рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією (англ. liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) та ядерно-магнітнорезонансна спектроскопія (англ. nuclear magnetic resonance, NMR), дозволяє ідентифікувати унікальні «метаболомні підписи» відповіді на терапію [28, 29], виявляючи зміни в сотнях метаболітів, які належать до різних біохімічних шляхів — вуглеводного, ліпідного, амінокислотного обміну, кетогенезу та циклу трикарбонових кислот [30].

Метаболоміка дозволяє ідентифікувати специфічні біомаркери («метаболічні підписи»), які відображають фізіологічний стан клітини. У контексті дії SGLT2 аналізують зміни в плазмі та сечі, які охоплюють ліпідний обмін (ацилкарнітини, фосфоліпіди), амінокислотний профіль (амінокислоти з розгалуженим бічним ланцюгом (BCAA), триптофан) та енергетичні субстрати (кетонові тіла, інтермедіати циклу Кребса) [31].

Базовий метаболомний профіль пацієнтів із ХХН у межах кардіоренально-метаболічного континууму. Пацієнти з ХХН на тлі ЦД2 та коморбідних станів (ожиріння, АГ) ще до призначення інгібіторів SGLT2 демонструють специфічний метаболічний профіль, який можна охарактеризувати як стан «енергетичного голоду» та «мітохондріального блоку». Ключові характеристики базового профілю включають накопичення BCAA, дисфункцію циклу трикарбонових кислот (ЦТК), уремичні токсини та запалення, окисний стрес тощо.

Підвищені рівні BCAA (лейцин, ізолейцин, валін) у плазмі є маркером інсулінорезистентності та порушеного катаболізму в нирках. У нормі нирки активно утилізують BCAA; їхнє накопичення свідчить про дисфункцію проксимальних каналів [32].

Виявляють накопичення інтермедіатів (сукцинату, фумарату) у тканині нирок та сечі, що вказує на блокування окисного фосфорилування та перехід на гліколіз (ефект Варбурга), який є менш енергоєфективним і сприяє фіброзу [31].

Підвищені рівні триптофану та його метаболітів (кінуреніну), а також зниження рівня аргініну та цитруліну свідчать про ендотеліальну дисфункцію та хронічне запалення [33, 34].

Високі базові рівні 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину (8-OHdG) у сечі корелюють з мікроальбумінурією та слугують предиктором швидкого зниження ШКФ [34–36].

Застосування iSGLT2 ініціює системні метаболічні зміни, які виходять далеко за межі глюкозурії. Цей процес, відомий як гіпотеза «економного субстрату», полягає у переході організму на використання більш ефективних джерел енергії. Результати дослідження EmDia продемонстрували, що терапія емпагліфлозином призводить до специфічних змін

у профілі лізофосфатидилхолінів (LPC). Підвищення рівня ненасичених LPC корелює зі зменшенням жорсткості судин та покращенням функції ендотелію, що є важливим для пацієнтів з коморбідною АГ та ЦД2 [37].

Метаболічне перепрограмування під впливом SGLT2-інгібіторів. Метаболічні зміни під впливом iSGLT2 не є лише епіфеноменами, а безпосередньо корелюють з клінічними наслідками, що підтверджується даними досліджень CREDENCE, DAPA-CKD та EMPA-KIDNEY [16, 31].

Застосування iSGLT2 сприяють регресу альбумінурії. Зниження рівня сукцинату та підвищення цитрату в сечі має сильну зворотну кореляцію зі співвідношенням альбумін/креатинін (UACR). Це свідчить про те, що відновлення мітохондріальної функції подоцитів та каналців безпосередньо зменшує протеїнурію [38]. Підвищення рівня еритропоєтину та гематокриту (внаслідок зменшення ниркової гіпоксії) є незалежним предиктором збереження ниркової функції. Метаболічно це пов'язано зі зменшенням споживання кисню Na^+/K^+ -АТФазою в проксимальних каналцях [39]. Динамічне зниження рівня 8-OHdG на фоні терапії є потужним предиктором зменшення серцево-судинних подій (MACE) та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності [16].

Незважаючи на доведену ефективність, частина пацієнтів (близько 30–40 %) демонструє субоптимальну відповідь на терапію iSGLT2. Ідентифікація таких пацієнтів є важливою для персоналізації лікування. Ідентифіковано специфічну панель з чотирьох біомаркерів у плазмі крові, які прогнозують відсутність відповіді на канагліфлозин [40]. Це, зокрема, рецептор фактора некрозу пухлин 1 (TNFR1) маркер активації шляху TNF- α , що свідчить про активне запалення; бета субодиниця меприну А (MEP1B), фермент, що бере участь у ремоделюванні матриксу та запаленні; WAP-домен із чотирма дисульфідними зв'язками 2 (WFDC2) та рецептор інтерлейкіну-1 типу 1 (IL-1RT1).

Пацієнти з високими базовими рівнями цих маркерів мають «молекулярно закріплене» пошкодження нирок, яке є резистентним до гемодинамічних та метаболічних ефектів iSGLT2. У цій групі зниження ризику ниркових подій було мінімальним (-3,3 %), тоді як у «респондерів» воно сягало -27,8 % [40]. Це вказує на необхідність ранньої інтенсифікації терапії (наприклад, додавання агоністів GLP-1 або фінеренону) у таких пацієнтів.

Фармакогенетичні та епігенетичні механізми. Ген SLC5A2 кодує білок-транспортер SGLT2. Генетичні варіації в цьому гені можуть модулювати ефективність препаратів. Рідкісні варіанти SLC5A2 викликають сімейну ниркову глюкозурію. Носії цих варіантів можуть мати змінену фармакодинаміку інгібіторів SGLT2, оскільки

«мішені-транспортери» для них вже частково неактивні [41]. Підтверджено причинний зв'язок між генетично детермінованим зниженням рівня HbA1c (через варіанти SLC5A2) та збереженням ШКФ [42]. Поліморфізм rs3813008 гена SLC5A2 асоціюється з різною клінічною відповіддю на дапагліфлозин у пацієнтів із серцевою недостатністю, впливаючи на ризик смертності та госпіталізації [43].

Нещодавно розкрито новий епігенетичний механізм дії iSGLT2 [44]. Блокада SGLT2 спричиняє накопичення S-аденозилметіоніну (SAM) у клітинах проксимальних каналців. У свою чергу, SAM виступає донором метильних груп для ферментів, які здійснюють триметилування гістоно H3 (H3K27me3). Це призводить до ущільнення хроматину в ділянках прозапальних генів (шлях NF- κ B), пригнічуючи їхню експресію. Цей механізм пояснює потужну протизапальну дію препаратів, яка не залежить від зниження рівня глюкози, і є особливо важливим для пацієнтів з нормоглікемією.

Перспективи мульти-оміксної стратифікації. Інтеграція дослідницьких перспектив дозволяє розглянути нирку не просто як орган екскреції, а як центральний метаболічний регулятор гомеостазу організму. Згідно з цією концепцією, прогресування ниркової дисфункції за KPM синдромом є наслідком не лише гемодинамічних порушень, а й глибокого енергетичного дефіциту та метаболічної ригідності клітин ниркових каналців. Відповідно, нефропротективний ефект iSGLT2 можна інтерпретувати як результат «метаболічного розвантаження» та відновлення біоенергетичної ефективності на клітинному рівні [25].

Висновки:

1. Інгібітори SGLT2 трансформували лікування кардіо-ренально-метаболічного синдрому і зайняли пріоритетне місце у всіх ключових клінічних настановах.
2. Ключем до розуміння потужних плейотропних ефектів інгібіторів SGLT2 є глибоке метаболічне перепрограмування, яке вони індукують в організмі.
3. Метаболіка як інструмент системної біології дозволила розшифрувати цей унікальний метаболічний підпис, що лежить в основі органопротекції.
4. З суто дослідницького інструменту метаболіка перетворюється на потенційний клінічний інструмент для персоналізації.
5. Перспективи подальших досліджень полягають у мульти-омікській стратифікації, де поєднання геноміки, базових метаболітів та ранніх метаболічних зсувів дозволить ідентифікувати підтипи пацієнтів та максимізувати нефропротективний потенціал цієї терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Автори не отримували фінансової підтримки від будь-яких організацій для підготовки цього огляду.

Інформація про внесок авторів.

V. V. Zlatkina: Conception and design of the review, drafting of the manuscript;

A. O. Nesen: Interpretation of clinical aspects, drafting of the manuscript, and critical revision.

N. V. Demikhova: Bibliometric analysis, literature search, manuscript drafting, and preparation.

Література (References):

1. Handelsman Y. Diabetes, cardiorenal, and metabolic multispecialty practice recommendations and early intensive management of cardio-renal-metabolic disease. *Am J Manag Care.* 2024;30(10 Suppl):189-96. doi: 10.37765/ajmc.2024.89671.
2. Kittelson KS, Junior AG, Fillmore N, da Silva Gomes R. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome - An integrative review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;87:26-36. doi: 10.1016/j.pcad.2024.10.012.
3. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x.
4. Vecchio LD, Peiti S, Bella GP, Locatelli F, Vecchio LD, Peiti S, et al. SGLT2 Inhibitors in Glomerulonephritis: Beyond Nephroprotection? *J Clin Med.* 2025;14(10):3533. doi: 10.3390/jcm14103533.
5. Gao FM, Ali AS, Bellomo R, Gaca M, Lecamwasam A, Churilov L, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Safety and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use in Hospitalized Patients. *Diabetes Care.* 2024;47(12):2275-90. doi: 10.2337/dc24-0946.
6. Siddiqui R, Obi Y, Dossabhoy NR, Shaft T. Is There a Role for SGLT2 Inhibitors in Patients with End-Stage Kidney Disease? *Curr Hypertens Rep.* 2024;26(12):463-74. doi: 10.1007/s11906-024-01314-3.
7. Martínez-Rojas MÁ, Bobadilla NA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a novel approach to prevent the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2025;34(5):433-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000001080.
8. Tsai Y-C, Huang J-C, Yu P-S, Kuo M-C, Wu L-Y, Chang W-A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ameliorate glutathione cysteine ligase modifier-mediated oxidative stress and subsequent ferroptosis in proximal tubules of diabetic kidney disease. *Redox Rep.* 2025;30(1):2528334. doi: 10.1080/13510002.2025.2528334.
9. Bae JH. SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: Evolving Evidence and Clinical Application. *Diabetes Metab J.* 2025;49(3):386-402. doi: 10.4093/dmj.2025.0220.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
11. Wu Q, Zhang J, Zhang F, Li D. SGLT2 inhibitors as metabolic modulators: beyond glycemic control in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1601633. doi: 10.3389/fendo.2025.1601633.
12. Clark-ElSayed A, Ellington AD, Marcotte EM. Moving towards sequencing-based metabolomics. *Trends Genet.* 2025;41(7):554-55. doi: 10.1016/j.tig.2025.04.006.
13. Vo D-K, Trinh KTL. Emerging Biomarkers in Metabolomics: Advancements in Precision Health and Disease Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):13190. doi: 10.3390/ijms252313190.
14. Annual report 2022-23. New Delhi: Ministry of Science & Technology. Government of India. [Internet].2023:240 p. Available from: <https://dbtindia.gov.in/sites/default/files/Final%20Annual%20Report%20English%202022-23.pdf>.
15. Karakas E, Bulut M, Fernie A. Metabolome guided treasure hunt - learning from metabolic diversity. *J Plant Physiol.*2025;309:154494. doi: 10.1016/j.jplph.2025.154494.
16. Zlatkina VV, Nesen AO, Demikhova NV. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 1: Pathophysiology and key clinical studies. *Ukr J Nephrol Dial.* 2025;4[88]:88-97. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.10.
17. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With

- Chronic Kidney Disease. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 June. Report No.: NCT03036150. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036150>.
18. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou F-F, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274–82. doi: 10.1093/ndt/gfz290.
 19. Boehringer Ingelheim. A Multicentre International Randomized Parallel Group Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial of EMPagliflozin Once Daily to Assess Cardio-renal Outcomes in Patients With Chronic KIDNEY Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 June. Report No.: NCT03594110. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594110>.
 20. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
 21. Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI Commentary on the KDIGO 2022 Update to the Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(3):277–87. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.09.003.
 22. Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, Chang A, Crowley S, Delgado C, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2025;85(2):135–76. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.08.003.
 23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):128. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
 24. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359–4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
 25. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
 26. Summary of revisions: Standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2024;48(Supplement 1):S6–13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
 27. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement 1):S6–12. doi: 10.2337/dc26-SREV.
 28. Li J, Yu Y, Sun Y, Fu Y, Shen W, Cai L, et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics with machine learning for predicting progression from pre-diabetes to diabetes. *Elife*. 2024;13:RP98709. doi: 10.7554/eLife.98709.
 29. Setoyama D, Han D, Tian J, Lee HY, Shin HS, Nga HT, et al. Comparative Analysis of Primary Sarcopenia and End-Stage Renal Disease-Related Muscle Wasting Using Multi-Omics Approaches. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16(2):e13749. doi: 10.1002/jcsm.13749.
 30. Theodorakis N, Nikolaou M. From cardiovascular-kidney-metabolic syndrome to cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: Proposing an expanded framework. *Biomolecules*. 2025;15(2):213. doi: 10.3390/biom15020213.
 31. Kyriakidou A, Koufakis T, Gika H, Kotsa K. Metabolomics Insights into the Benefits of SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacol*. 2025;17:253–67. doi: 10.2147/CPAA.S497906.
 32. Sakamoto M, Hasuzawa N, Wang L, Tashiro K, Kitamura M, Iwata S, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors-but not insulin-enhance renal branched-chain amino acid catabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1706838. doi: 10.3389/fendo.2025.1706838.
 33. Mulder S, Hammarstedt A, Nagaraj SB, Nair V, Ju W, Hedberg J, et al. A metabolomics-based molecular pathway analysis of how the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin may slow kidney function decline in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(7):1157–66. doi: 10.1111/dom.14018.
 34. Zlatkina V, Karaya O, Yarmish N, Shalimova A. Trigger mechanisms in insulin resistance and diabetes mellitus development. *VP*. 2019;3(1):7. doi: 10.20517/2574-1209.2019.03.
 35. Pivtorak K, Fedzhaga I, Pivtorak N, Vozniuk L, Klekot O. Fat and muscle components of body weight and their relationship with the concentration of serum adipokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Wiad Lek*. 2022;75(5 pt 2):1289–94. doi: 10.36740/WLek202205210.

36. Demikhova N, Kuts L, Bokova S, Merisalu E, Vlasenko O. Diagnostic and therapeutic potential of interleukin-37 in kidney diseases: A mini-review. *Ukr J Nephrol Dial.* 2025;2(86):90-7. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.09.
37. Bauer KI, Baker D, Lerner R, Koeck T, Buch G, Fischer Z, et al. Effect of Empagliflozin on the plasma lipidome in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the EmDia clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):359. doi: 10.1186/s12933-025-02916-0.
38. Mulder S, Hammarstedt A, Nagaraj SB, Nair V, Ju W, Hedberg J, et al. A metabolomics-based molecular pathway analysis of how the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin may slow kidney function decline in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1157–66. doi: 10.1111/dom.14018.
39. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:503-28. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920.
40. Oladimeji E. Diabetic Kidney Disease: Biomarkers May Predict SGLT2 Inhibitor Response. [Internet]. 2025. Available from: <https://www.medcentral.com/nephrology/diabetic-kidney-disease-biomarkers-may-predict-sgtl2-inhibitor-response>.
41. Allaire P, Fox J, Kitchner T, Gabor R, Folz C, Bettadahalli S, et al. Familial Renal Glucosuria and Potential Pharmacogenetic Impact on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Kidney360.* 2025;6[4]:521-30. doi: 10.34067/KID.0000000621.
42. Liu G. Assessment of the effect of the SLC5A2 gene on eGFR: a Mendelian randomization study of drug targets for the nephroprotective effect of sodium-glucose cotransporter protein 2 inhibition. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1418575. doi: 10.3389/fendo.2024.1418575.
43. Abou Warda AE, Flohr RM, Sarhan RM, Salem MN, Salem HF, Moharram AN, et al. Genetic polymorphisms in SLC5A2 are associated with clinical outcomes and dapagliflozin response in heart failure patients. *Front Pharmacol.* 2025;16:1539870. doi: 10.3389/fphar.2025.1539870.
44. Maekawa H, Zhou Y, Aoi Y, Fain ME, Kaminski DS, Kong H, et al. SGLT2 inhibition protects kidney function by SAM-dependent epigenetic repression of inflammatory genes under metabolic stress. *J Clin Invest.* 2025;135(19):e188933. doi: 10.1172/JCI188933.