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.4(88).2025.10

Vira V. Zlatkina[1], Andriy O. Nesen[2], Nadiia V. Demikhova[3,4]

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 1: Pathophysiology and key clinical studies

[1]V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine
[2]State Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[3]Sumy State University, Sumy, Ukraine
[4]Tallinn 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 1: Pathophysiology and key clinical studies. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88):88-97. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.10.

Abstract. *This article is the first in a series of reviews on modern concepts of nephroprotection within the cardiorenal–metabolic continuum and the pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. It summarizes the pathophysiological mechanisms linking arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, ischemic heart disease, and obesity into an integrated system of metabolic and vascular injury. Key drivers of target organ damage include insulin resistance, glucotoxicity, lipotoxicity, oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction, and glomerular hemodynamic instability, forming a self-perpetuating cycle that accelerates renal and cardiac decline.*

The review outlines molecular and cellular mechanisms of nephroprotection mediated by SGLT2 inhibition-restoration of tubuloglomerular feedback, reduction of intraglomerular pressure, modulation of energy metabolism through a ketone shift, attenuation of oxidative stress and inflammation, and inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system. The role of oxidative stress biomarkers such as 8-oxo-2′-deoxyguanosine is highlighted as a potential tool for early diagnosis and therapy monitoring.

Particular attention is given to adipose tissue dysfunction, adipokine imbalance, and sarcopenic obesity as contributors to insulin resistance and vascular aging. Against this background, SGLT2 inhibitors emerge not only as pharmacological agents but as metabolic modulators capable of restoring kidney–heart-vessel-metabolism interactions. Understanding these unified mechanisms forms the basis for personalized therapeutic strategies and sets the stage for the second part of this review, focused on multi-omics approaches to individualized organ protection.

Key words: *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiorenal-metabolic comorbidity, chronic kidney disease, heart failure, insulin resistance, oxidative stress, personalized therapy.*

Article history:
Received August 30, 2025
Received in revised form October 07, 2025
Accepted October 10, 2025

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© Vira V. Zlatkina, Andriy O. Nesen, Nadiia V. Demikhova, 2025.

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

CC BY-SA

© Златкіна В. В., Несен А. О., Деміхова Н. В., 2025

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

Віра Владиславівна Златкіна[1], Андрій Олексійович Несен[2], Надія Володимирівна Деміхова[3,4]

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу в контексті кардіоренально-метаболічної коморбідності. Частина 1: основи патофізіології та ключові клінічні дослідження

[1]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

[2]Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

[3]Сумський державний університет, м. Суми, Україна

[4]Талліннський технологічний університет, м. Таллінн, Естонія

Резюме. *Стаття є першою частиною серії оглядів, присвячених сучасним уявленням про нефропротекцію в контексті кардіоренально-метаболічної коморбідності та плейотропні ефекти інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (iSGLT2). У цій частині систематизовано патофізіологічні основи кардіоренально-метаболічного континууму, який поєднує артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2-го типу, хронічну хворобу нирок, ішемічну хворобу серця та ожиріння в єдину систему взаємопов'язаних механізмів. Основними чинниками ураження органів-мішеней є інсулінорезистентність, глюко- та ліпотоксичність, оксидативний стрес, системне запалення, ендотеліальна дисфункція та гемодинамічна нестабільність клубочкової мікроциркуляції, які формують замкнене коло, що прискорює прогресування ниркової та серцевої недостатності.*

В огляді висвітлено молекулярні та клітинні механізми нефропротекції, зумовлені дією інгібіторів SGLT2: відновлення тубулогломерулярного зворотного зв'язку, зниження внутрішньоклубочкового тиску, модифікація енергетичного метаболізму через кетоновий «зсув», зменшення оксидативного стресу та запалення, а також пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Окремо розглянуто роль біомаркерів оксидативного стресу, зокрема 8-оксо-2′-дезоксигуанозину, як потенційного інструмента ранньої діагностики уражень органів-мішеней і моніторингу ефективності терапії.

Особливу увагу приділено дисфункції жирової тканини, дисбалансу адипокінів та саркопенічному ожирінню як чинникам інсулінорезистентності та судинного старіння. На цьому тлі інгібітори SGLT2 розглядаються не лише як фармакологічні засоби, а й як метаболічні модифікатори, здатні відновлювати функціональну взаємодію між нирками, серцем, судинами та метаболізмом. Розуміння єдності цих механізмів формує основу персоналізованих терапевтичних стратегій і закладає підґрунтя для другої частини огляду, присвяченої мультиомним підходам до індивідуалізованого захисту органів.

Ключові слова: *інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), кардіоренометаболічна коморбідність, хронічна хвороба нирок, серцева недостатність, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, персоналізована терапія.*

Вступ. Сучасна епоха охорони здоров'я характеризується безпрецедентним зростанням поширеності неінфекційних захворювань, які утворюють складний та взаємопов'язаний комплекс патологічних станів [1, 2]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2), хронічна хвороба нирок (ХХН), серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння перетворилися з окремих нозологій на компоненти глобальної пандемії, яка вражає сотні мільйонів людей по всьому світу [3]. За прогнозами, до 2025 року очікують, що 1,5 мільярда людей у світі страждатимуть на артеріальну гіпертензію, а поширеність ожиріння з 1990 року зросла більш ніж удвічі і до 2030 року сягне 1 мільярда осіб [1, 2]. Тягар цих захворювань виходить далеко за межі їхньої індивідуальної клінічної маніфестації. Їхнє поєднання в одного пацієнта не просто сумує ризики, а створює синергетичний ефект, що призводить до катастрофічного прискорення прогресування кожного зі станів та значного погіршення прогнозу [1, 2].

Віра Златкіна
v.zlatkina@karazin.ua

Ця тісна взаємодія патофізіологічних механізмів отримала назву «кардіоренального метаболічного синдрому» [4]. В його основі лежить порочне коло, де метаболічна дисфункція (інсулінорезистентність та ожиріння) ініціює й підтримує системне запалення, оксидативний стрес та гемодинамічні порушення [5]. Ці процеси, у свою чергу, призводять до ураження органів-мішеней — серця (гіпертрофії, фіброзу, СН), нирок (гіперфільтрації,

альбумінурії, зниження функціональних показників) та судин (дисфункції ендотелію, атеросклерозу), що ще більше поглиблює вихідні метаболічні розлади [1, 2], роблячи терапевтичне втручання складним завданням.

Протягом десятиліть терапевтичні стратегії були зосереджені на лікуванні кожного компонента кардіонефрометаболічних розладів окремо: антигіпертензивні препарати — для контролю тиску, статини — для корекції дисліпідемії, гіпоглікемічні засоби — для управління глікемією. Однак такий підхід часто виявлявся недостатнім для розриву порочного кола. Поява класу інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (iSGLT2), або гліфлозинів, ознаменувала собою фундаментальний зсув у цій парадигмі [6].

Спочатку розроблені як препарати для контролю глікемії за ЦД2, гліфлозини продемонстрували в ході великомасштабних клінічних досліджень несподівано потужні та послідовні органопротективні ефекти, які виходили далеко за межі їхньої протидіабетичної дії [7]. З'ясувалося, що їхня здатність знижувати ризик прогресування ХХН, госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинної смерті не залежить від ступеня зниження рівня глікованого гемоглобіну [6]. Цей феномен вказує на те, що ключові переваги iSGLT2 опосередковані не стільки глікемічним контролем, скільки глибоким та комплексним метаболічним «перепрограмуванням» організму [6]. Вони впливають на фундаментальні патофізіологічні процеси, які лежать в основі кардіоренального метаболічного синдрому, такі як енергетичний метаболізм клітин, запалення, фіброз та гемодинаміка [5]. Це призвело до перепозиціонування iSGLT2 як «агентів для багатьох захворювань», що значно підвищило їхню клінічну цінність та актуальність для систем охорони здоров'я [8].

Таким чином, узагальнення сучасних даних про патофізіологічні механізми кардіоренального метаболічного континууму, системне запалення, оксидативний стрес та метаболічну дисфункцію дозволяє зрозуміти, що саме ці універсальні процеси лежать в основі ураження органів-мішеней у пацієнтів із поєднаними серцево-судинними, нирковими та метаболічними захворюваннями. У цьому контексті інгібітори SGLT2 постають не лише як гіпоглікемічні засоби, а як унікальні метаболічні модифікатори, здатні впливати на ключові ланки патологічного континууму [9]. Саме тому поглиблене вивчення їхніх плейотропних ефектів є необхідним кроком для розкриття патофізіологічних основ нефропротекції та побудови персоналізованих терапевтичних стратегій.

Мета огляду: систематизувати та критично узагальнити сучасні дані щодо iSGLT2 у контексті нефропротекції за кардіоренальної метаболічної коморбідності; інтегрувати їх з ключовими патофізіологічними ланками (інсулінорезистентністю, запаленням, оксидативним стресом, дисфункцією ендотелію) та окреслити перспективи персоналізації терапії.

Патофізіологічний континуум: від метаболічної дисфункції до органного ураження. Клінічні переваги нових терапевтичних класів стають посправжньому зрозумілими лише тоді, коли їх можна пов'язати з фундаментальними патофізіологічними механізмами, які лежать в основі захворювання. У цьому контексті особливої ваги набувають дослідження, що фокусуються на молекулярних детермінантах ураження органів-мішеней за коморбідної патології.

Попередні дослідження продемонстрували прогностичну значущість маркера оксидативного пошкодження ДНК, 8-оксо-2'-дезоксигуанозину (8-OHdG) [10], та підвищення рівня прозапального цитокіну, фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-α), у пацієнтів з коморбідністю АГ та ЦД2 і окреслюють ключові патологічні процеси, які призводять до пошкодження нирок та судин [11].

Розуміння нефропротективних ефектів інгібіторів SGLT2 неможливе без глибокого аналізу того патофізіологічного ландшафту, на якому вони діють. Кардіоренальний метаболічний синдром є континуумом, який починається з фундаментальних порушень на клітинному рівні і через низку взаємопов'язаних каскадів призводить до клінічно значущого ураження органів. Окрім класичних механізмів, все більше уваги приділяється новим шляхам, таким як фероптоз, порушення аутофагії та дисбіоз кишкової мікробіоти тощо, які також роблять свій внесок у цей складний процес [5].

Центральна роль інсулінорезистентності та ліпотоксичності. В основі метаболічного синдрому лежить інсулінорезистентність — стан, за якого клітини-мішені (передусім у печінці, скелетних м'язах та жировій тканині) втрачають чутливість до нормального рівня інсуліну [4]. Це призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка на початкових етапах підтримує еуглікемію, але з часом виснажує β-клітини підшлункової залози, що веде до маніфестації ЦД2 [12].

Паралельно з порушенням вуглеводного обміну розвивається дисрегуляція метаболізму ліпідів. Інсулінорезистентність у жировій тканині призводить до неконтрольованого ліполізу та вивільнення великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у кровотік [4]. Надлишок ВЖК перевищує здатність жирової тканини до їх депонування та окислювальну здатність м'язів, що призводить до їх ектопічного накопичення в нежирових тканинах, таких як печінка, серце, підшлункова залоза та нирки — ліпотоксичності, яка має руйнівні наслідки для клітин [13]. Накопичення проміжних продуктів ліпідного обміну (діацилгліцеролів, керамідів) порушує внутрішньоклітинну передачу інсулінового сигналу, посилюючи інсулінорезистентність, та індукує мітохондріальну дисфункцію, апоптоз та запалення [5].

Яскравим клінічним проявом ліпотоксичності є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка є не лише печінковим компонентом метаболічного синдрому, а й незалежним фактором ризику розвитку ХХН та серцево-судинних захворювань [14, 15]. Таким чином, глюко- та ліпотоксичність створюють токсичне мікросередовище, що запускає каскад подальших патологічних процесів.

Дисфункція жирової тканини та системне запалення. З фізіологічної точки зору жирову тканину розглядають не як пасивне сховище енергії, а як активний ендокринний орган, який секретує численні біологічно активні речовини — адипокіни [15]. У здоровому стані вона виробляє переважно протизапальні та інсуліносенсибілізуючі адипокіни, зокрема адипонектин. Однак за ожиріння, особливо вісцерального, відбувається гіпертрофія та гіперплазія адипоцитів, що призводить до локальної гіпоксії, інфільтрації імунними клітинами (в основному макрофагами) та розвитку хронічного системного запалення низького ступеня [3].

Запалення кардинально змінює секреторний профіль жирової тканини. Відбувається зсув у бік продукції прозапальних адипокінів, таких як лептин, резистин, та прозапальних цитокінів, зокрема TNF-α та інтерлейкіну-6 (IL-6) [3]. Рівень протизапального адипонектину, навпаки, значно знижується. Цей дисбаланс адипокінів має системні наслідки [3, 15]: підвищення рівня лептину та зниження адипонектину сприяють розвитку інсулінорезистентності в печінці та м'язах; прозапальні цитокіни безпосередньо пошкоджують ендотелій судин, клітини ниркових клубочків (подоцити) та канальців, активують фібробласти, стимулюючи процеси фіброзу; дисбаланс адипокінів також негативно впливає на скелетні м'язи, сприяючи втраті м'язової маси та сили — саркопенії.

У пацієнтів з НАЖХП спостерігають не лише очікуване збільшення жирової маси (на 30,2–35,2 %), але й значне зменшення м'язової маси (на 17,4–29,1 %) [15], що вказує на формування особливо несприятливого фенотипу «саркопенічного ожиріння». Цей стан є не простою сумою двох патологічних процесів, а синергетичним явищем. Зменшення м'язової маси знижує загальну метаболічну активність та здатність організму утилізувати глюкозу, що ще більше посилює інсулінорезистентність. Це, у свою чергу, сприяє подальшій ліпотоксичності та прогресуванню НАЖХП, замикаючи порочне коло.

На тлі системного прозапального стану організм намагається активувати ендогенні контррегуляторні механізми. Одним з таких механізмів є продукція протизапального цитокіну інтерлейкіну-37 (IL-37) з родини IL-1 [16]. Цей цитокін є потужним природним супресором вродженої та адаптивної імунної відповіді, який пригнічує продукцію TNF-α, IL-1β та IL-6 [17]. Дослідження показують складну динаміку його рівня у пацієнтів з хворобами нирок. За діабетичної хвороби нирок (ДХН) його експресія в сироватці та тканинах нирок може бути значно зниженою, що корелює з тяжкістю протеїнурії, зниженням функції нирок та ступенем фіброзу [18]. Це може свідчити не просто про наявність запалення, а про виснаження ендогенних захисних механізмів, що є маркером декомпенсації та переходу до незворотних змін. Навпаки, в інших популяціях пацієнтів з ХХН, наприклад, на гемодіалізі, рівень IL-37 може бути компенсаторно підвищеним, але, ймовірно, недостатнім для повного контролю над потужним запальним процесом [3]. Ця складна динаміка підкреслює важливість балансу між про- та протизапальними системами в патогенезі ураження нирок.

Оксидативний стрес як універсальний механізм ушкодження. Гіперглікемія та надлишок ВЖК створюють ідеальні умови для надмірного утворення активних форм кисню (АФК) – високореактивних молекул, які пошкоджують клітинні структури [19]. Основними джерелами АФК у цьому контексті є:

– *мітохондріальний дихальний ланцюг* – «перевантаження» мітохондрій субстратами (глюкозою, ВЖК) призводить до «витоку» електронів та їхньої взаємодії з киснем з утворенням супероксид-аніону [5];
– *активація NADPH-оксидази (NOX)* – гіперглікемія та прозапальні цитокіни активують ферментні комплекси NOX, що є потужними генераторами АФК у клітинах судин та нирок [20];
– *глюкозооксидація* та утворення кінцевих продуктів глікування (англ. advanced glycation end products, AGEs) – неферментативна реакція глюкози з білками та ліпідами призводить до утворення AGEs, які, взаємодіючи зі своїми рецепторами (англ. receptor for AGE, RAGE), стимулюють запалення та продукцію АФК [21].

Надлишок АФК перевищує потужність антиоксидантних систем організму (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), що призводить до стану, відомого як оксидативний стрес [19]. Дія АФК призводить до перекисного окислення ліпідів клітинних мембран, окислювальної модифікації білків, що порушує їхню функцію, та пошкодження нуклеїнових кислот.

Особливо чутливою до оксидативного пошкодження є ДНК. Одним з найбільш вивчених продуктів окислення ДНК є 8-OHdG. Його рівень у плазмі крові та сечі відображає інтенсивність оксидативного стресу в організмі. Попередні дослідження переконливо продемонстрували, що у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу рівень 8-OHdG є значимо підвищеним і має прогностичну цінність щодо розвитку серцево-судинних ускладнень [10]. Це підкреслює роль оксидативного стресу як ключового медіатора ураження органів-мішеней у відповідній популяції пацієнтів.

Гемодинамічні порушення та ниркова мікроциркуляція. На додаток до метаболічних та запальних порушень, ключову роль у прогресуванні ураження нирок відіграють гемодинамічні фактори [5]. У нормі нирковий кровотік та тиск усередині клубочків підтримуються на стабільному рівні завдяки механізму тубулогломерулярного зворотного зв'язку (ТГЗЗ). Спеціалізовані клітини щільної плями (macula densa) в дистальному канальці реагують на концентрацію хлориду натрію в сечі та, відповідно, регулюють тонус приносної (аферентної) артеріоли клубочка.

За цукрового діабету 2 типу експресія та активність котранспортерів SGLT2 у проксимальних канальцях підвищується, що призводить до надмірної реабсорбції глюкози та натрію. Внаслідок цього до macula densa надходить менше натрію, що хибно інтерпретується як зниження перфузійного тиску. У відповідь запускається сигнал, який викликає розширення аферентної артеріоли [6]. Одночасна з цим активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) призводить до вазоконстрикції й звуження виносної (еферентної) артеріоли та збільшення швидкості клубочкової фільтрації (гіперфільтрації) [6].

Хоча на ранніх стадіях гіперфільтрація може здаватися сприятливим явищем, у довгостроковій перспективі вона є вкрай руйнівною. Підвищений гідростатичний тиск та механічне розтягнення викликають пошкодження та втрату подоцитів, порушення цілісності фільтраційного бар'єру (що призводить до альбумінурії) та запускають процеси склерозу та фіброзу клубочків [5]. Таким чином, внутрішньоклубочкова гіпертензія є центральним гемодинамічним механізмом, яка веде до невпинного прогресування діабетичної хвороби нирок.

Інгібітори SGLT2: еволюція доказової бази та сучасні клінічні настанови. Поява інгібіторів SGLT2 кардинально змінила підходи до лікування пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом [6]. Ця зміна була зумовлена не лише теоретичними припущеннями й даними експериментальних досліджень, а й потужною доказовою базою, отриманою в серії великомасштабних РКД, результати яких швидко знайшли відображення в провідних міжнародних клінічних настановах [7].

Ландшафт ключових клінічних досліджень. Еволюція доказової бази для iSGLT2 є унікальним прикладом того, як дослідження, спочатку сплановані для підтвердження безпеки, виявили безпрецедентні переваги, що призвело до проведення нових РКД, спеціально розроблених для вивчення органопротекції.

Початкові дослідження серцево-судинних наслідків (англ. cardiovascular outcome trials, CVOTs), такі як EMPA-REG OUTCOME (емпагліфлозин), CANVAS Program (канагліфлозин) та DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозин), було проведено на пацієнтах з ЦД2 та високим серцево-судинним ризиком [22–24]. Їхньою основною метою було довести, що ці препарати не підвищують ризик серцево-судинних подій. Проте результати перевершили всі очікування: було продемонстровано не лише безпеку, а й значне зниження комбінованих серцево-судинних кінцевих точок, зокрема серцево-судинної смерті та, що найважливіше, госпіталізацій з приводу СН [25]. Крім того, у всіх трьох дослідженнях було відзначено значне уповільнення прогресування ниркових ускладнень.

Ці несподівані, але послідовні результати стали поштовхом для проведення спеціалізованих ниркових та кардіологічних досліджень. CREDENCE (канагліфлозин) було першим РКД, спеціально розробленим для оцінювання ниркових наслідків у пацієнтів з ЦД2 та ХХН [6, 26]. Його було достроково зупинено через очевидну ефективність і продемонстровано зниження ризику первинної ниркової кінцевої точки (термінальної стадії ХХН, подвоєння креатиніну або ниркової смерті) на 34 %.

Наступним кроком стали дослідження, які розширили популяцію пацієнтів. DAPA-HF (дапагліфлозин) та EMPEROR-Reduced (емпагліфлозин) продемонстрували вражаюче зниження ризику серцево-судинної смерті та погіршення СН у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, причому цей ефект був однаковим як у пацієнтів з ЦД2, так і без нього [7] sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2. Це стало першим переконливим доказом того, що переваги гліфлозинів не залежать від наявності діабету.

Остаточне підтвердження універсальності нефропротективних механізмів було отримано в дослідженнях DAPA-CKD (дапагліфлозин) та EMPA-KIDNEY (емпагліфлозин) [6]. Ці РКД включили широку популяцію пацієнтів з ХХН (з альбумінурією та без неї, з різною етіологією захворювання), близько третини з яких не мали цукрового діабету. Обидва дослідження показали значне зниження ризику первинної комбінованої ниркової кінцевої точки (стійкого зниження рШКФ, термінальної стадії ХХН або серцево-судинної чи ниркової смерті) [6]. Ці результати остаточно закріпили статус iSGLT2 як фундаментального класу препаратів для лікування ХХН, незалежно від її причини.

Цей шлях від досліджень безпеки до доведення органопротекції в широких популяціях демонструє не просто розширення показань, а фундаментальний зсув у розумінні лікування ЦД2 та його ускладнень (табл. 1).

Таблиця 1

Ключові рандомізовані клінічні дослідження інгібіторів SGLT2

Акронім дослідження	Препарат	Кількість пацієнтів	Ключові критерії включення	Первинна ниркова кінцева точка	Первинна серцево-судинна кінцева точка	Основний результат
EMPA-REG OUTCOME [27, 28]	Емпагліфлозин (empagliflozin)	7 020	ЦД2, встановлене ССЗ	Композитна (подвоєння креатиніну, ТСХН, ниркова смерть)	3-точковий MACE (СС смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт)	↓ 39 % (ниркова); ↓ 14 % (MACE); ↓ 38 % (СС смерть)
CANVAS Program (CANVAS + CANVAS-R) [29, 30]	Канагліфлозин (canagliflozin)	10 142	ЦД2, високий СС ризик	Прогресування альбумінурії, ↓ 4 0% рШКФ, ТСХН, ниркова смерть	3-точковий MACE	↓ 40 % (ниркова); ↓ 14 % (MACE)
DECLARE-TIMI 58 [31, 32]	Дапагліфлозин (dapagliflozin)	17 160	ЦД2, встановлене ССЗ або множинні фактори ризику	Композитна (↓ ≥ 40 % рШКФ, ТСХН, ниркова смерть)	MACE (ко-первинна); СС смерть або ГСН (ко-первинна)	↓ 47 % (ниркова); ↓ 17 % (СС смерть, ГСН)
CREDENCE [33]	Канагліфлозин (canagliflozin)	4 401	ЦД2, ХХН (рШКФ 30–90, САК > 300 мг/г)	Композитна (подвоєння креатиніну, ТСХН, СС, ниркова смерть)	СС смерть, ІМ, інсульт, ГСН	↓ 30 % (ниркова)
DAPA-CKD [34, 35]	Дапагліфлозин (dapagliflozin)	4 304	ХХН (рШКФ 25–75, САК ≥ 200 мг/г), з чи без ЦД2	Композитна (стійке ↓ ≥ 50 % рШКФ, ТСХН, СС і ниркова смерть)	СС смерть, ГСН	↓ 39 % (ниркова)
EMPA-KIDNEY [36, 37]	Емпагліфлозин (empagliflozin)	6 609	ХХН (рШКФ 20–45 або рШКФ 45–90 з САК ≥ 200 мг/г), з чи без ЦД2	Прогресування ХХН (ТСХН, стійке ↓ рШКФ до < 10, стійке ↓ ≥ 40 % рШКФ, ниркова смерть) або СС смерть	ГСН, СС смерть	↓ 28 % (ниркова, СС смерть)
DAPA-HF [38, 39]	Дапагліфлозин (dapagliflozin)	4 744	СН зі зниженою ФВ (≤ 40 %), з чи без ЦД2	–	Погіршення СН або СС смерть	↓ 26 % (первинна точка)
EMPEROR-Reduced [40, 41]	Емпагліфлозин (empagliflozin)	3 730	СН зі зниженою ФВ (≤ 40 %), з чи без ЦД2	–	СС смерть або ГСН	↓ 25 % (первинна точка)

Скорочення: ЦД2, цукровий діабет 2 типу; ССЗ, серцево-судинне захворювання; ХХН, хронічна хвороба нирок; рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв/1,73 м²); САК, співвідношення альбумін/креатинін (мг/г); MACE, великі несприятливі серцево-судинні події; ІМ, інфаркт міокарда; СС, серцево-судинна; ГСН, госпіталізація з приводу серцевої недостатності; ТСХН, термінальна стадія хронічної хвороби нирок; ФВ, фракція викиду.

Якщо раніше підхід був «глюкоцентричним», то тепер він став «органопротективним». Клінічні настанови відреагували на ці дані, рекомендуючи призначення iSGLT2 на основі наявності ХХН або СН незалежно від вихідного рівня глікованого гемоглобіну [8]. Таким чином інгібітори SGLT2 еволюціонували від «препаратів для діабету, які також допомагають ниркам» до «препаратів для нирок та серця, які також знижують рівень глюкози», що кардинально змінює підхід до вибору терапії для мільйонів пацієнтів у всьому світі [8].

Синтез рекомендацій провідних міжнародних товариств. Результати проведених РКД було швидко інтегровано в клінічні настанови провідних професійних організацій, сформувавши глобальний консенсус щодо ролі iSGLT2 [8].

Цілий ряд ініціатив (англ. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI; Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) у своїх оновлених настановах з лікування діабету за ХХН (2020 ... 2024) рекомендує iSGLT2 як терапію першої лінії для пацієнтів з ЦД2 та ХХН з рШКФ

≥ 20 мл/хв/1,73 м^2 [42]. Важливо, що ця рекомендація базується на доведених ниркових та серцево-судинних перевагах, а не на потребі в глікемічному контролі. Після публікації DAPA-CKD та EMPA-KIDNEY ці рекомендації були поширені і на пацієнтів з ХХН без діабету [7].

Американська асоціація діабету (англ. American Diabetes Association, ADA) у своїх щорічних «Стандартах медичної допомоги за діабету» рекомендує iSGLT2 пацієнтам з ЦД2 та встановленою ХХН або СН для зниження ризику прогресування захворювання та серцево-судинних подій незалежно від вихідного рівня HbA1c або використання метформіну [43].

Європейське товариство кардіологів (англ. European Society of Cardiology, ESC) у своїх настановах з лікування серцевої недостатності рекомендує iSGLT2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) як фундаментальну терапію для всіх пацієнтів з клінічними симптомами СН незалежно від наявності ЦД2 для зниження ризику госпіталізацій та смерті [44–48].

Таким чином, існує міждисциплінарний консенсус (нефрологів, ендокринологів, кардіологів) щодо пріоритетного використання iSGLT2 у широкої популяції пацієнтів з кардіоренальною метаболічною патологією [8].

Нерозв'язані питання та напрямки майбутніх досліджень. Незважаючи на значний прогрес, залишається низка важливих питань, що потребують подальшого вивчення:

– *довгострокові наслідки хронічного кетозу* – хоча помірне підвищення рівня кетонів, індуковане iSGLT2, вважається сприятливим, довгострокові ефекти цього стану на різні органи та системи потребують подальшого моніторингу;
– *вплив на мікробіом кишечника* – з'являється все більше даних про те, що мікробіом кишечника та його метаболіти, такі як триметиламіноксид (англ. trimethylamine oxide, TMAO), відіграють важливу роль у патогенезі кардіоренальних захворювань [49], і необхідно дослідити, як iSGLT2 впливають на склад та функцію мікробіому і чи опосередковується частина їхніх ефектів через цю вісь;
– *комбінована терапія* – інгібітори SGLT2 є частиною комплексної терапії і важливо вивчити їхню взаємодію з іншими сучасними класами препаратів, такими як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) та нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренон) [1, 2]; дослідження їхнього сукупного метаболомного ефекту може виявити синергетичні механізми та допомогти у розробці найбільш раціональних комбінацій для максимальної органопротекції [50].
– *застосування у хворих на ХХН V та за ініціації діалізу* – хоча у настановах, зокрема KDIGO 2024, розширено показання для ініціації терапії до рШКФ < 20 мл/хв/1,73м^2 (а у дослідженні EMPA-KIDNEY включено невелику кількість пацієнтів з рШКФ 15–20 мл/хв/1,73м^2), залишається прогалина у даних щодо ініціації лікування у пацієнтів з рШКФ нижче 20 мл/хв/1,73м^2. Важливим кроком у клінічній практиці стала рекомендація продовжувати терапію, навіть якщо рШКФ падає нижче 20 мл/хв/1,73м^2, аж до моменту початку ниркової замісної терапії (НЗТ). Однак, питання доцільності застосування iSGLT2 у пацієнтів, які вже отримують НЗТ (гемодіаліз або перитонеальний діаліз), є однією з ключових невирішених проблем. Більшість великих РКД виключали цю популяцію, і традиційною була думка про припинення терапії, оскільки їхній гемодинамічний та глюкозуричний ефекти значно знижуються або нівелюються. Проте, цей погляд наразі зазнає кардинального перегляду. Зростає розуміння того, що переваги гліфлозинів у пацієнтів на діалізі можуть бути опосередкованими не нирковими, а прямими метаболічними та кардіальними механізмами, такими як зниження запалення, оксидативного стресу, регуляція аутофагії та зменшення рівнів внутрішньоклітинного натрію та кальцію в кардіоміоцитах [51]. Ці метаболічні ефекти можуть забезпечувати кардіопротекцію незалежно від функції нирок. Декілька клінічних досліджень вже проводяться для оцінки серцево-судинних наслідків у пацієнтів на гемодіалізі, а застосування при перитонеальному діалізі описується як «багатообіцяючий рубіж» [51]. Дослідження безпеки та ефективності в цій популяції найвищого ризику, враховуючи також фармакокінетичні особливості (наприклад, виведення препарату під час сесії діалізу), є критичним напрямком майбутніх досліджень.

Розв'язання цих питань дозволить не лише глибше зрозуміти механізми дії iSGLT2, а й оптимізувати їхнє застосування, наблизивши нас до ери справді персоналізованої та високоефективної нефро- та кардіопротекції.

Висновки:

1. Інгібітори SGLT2 здійснили справжню революцію в лікуванні пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Переконлива доказова база, отримана в серії знакових рандомізованих клінічних досліджень, та їхня подальша імплементація в провідні міжнародні клінічні настанови беззаперечно закріпили за ними статус фундаментальної терапії. Їхня доведена здатність уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок, знижувати ризик госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та серцево-судинної смерті поширюється на широку популяцію пацієнтів, включаючи осіб без цукрового діабету, що свідчить про універсальність їхніх захисних механізмів.

2. Результати огляду обґрунтовують важливість інтеграції знань, отриманих на різних рівнях, від фундаментальних досліджень молекулярних механізмів до великомасштабних клінічних випробувань. Роботи, які ідентифікували ключові патофізіологічні мішені, такі як оксидативний стрес та системне запалення, у пацієнтів з коморбідною патологією, надають раціональне обґрунтування для клінічних переваг, що спостерігаються завдяки застосуванню інгібіторів SGLT2. Це демонструє, як глибоке розуміння «проблеми» на молекулярному рівні дозволяє повною мірою оцінити ефективність терапевтичного «розв'язання».
3. Майбутнє нефропротекції безсумнівно лежить у площині персоналізованої медицини. Подальший розвиток та застосування мультиомікснихтехнологій, включаючи метаболоміку, фармакогеноміку та фармакометаболоміку, дозволить ідентифікувати біомаркери для прогнозування індивідуальної відповіді на лікування. Це дасть змогу стратифікувати пацієнтів, обирати для них найбільш оптимальні терапевтичні стратегії та моніторити їхню ефективність у реальному часі, забезпечуючи максимальну нефро- та кардіопротекцію для кожного конкретного пацієнта.

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.

References:

1. *Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P.* Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension – Part 1: Mechanisms. Clin Kidney J. 2023;17(1):sfad282. doi: 10.1093/ckj/sfad282.
2. *Parvanova A, Abbate M, Reseghetti E, Ruggenenti P.* Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension - Part 2: Treatments. Clin Kidney J. 2025;18(3):sfaf035. doi: 10.1093/ckj/sfaf035.
3. *Demikhova N, Kuts L, Bokova S, Merisalu E, Vlasenko O.* Diagnostic and therapeutic potential of interleukin-37 in kidney diseases: A mini-review. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis [Internet]. 2025;2[86]:90–7. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.09.
4. *Lee S-H, Park S-Y, Choi CS.* Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. Diabetes Metab J. 2022;46(1):15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
5. *Zhang H, Wang K, Zhao H, Qin B, Cai X, Wu M, et al.* Diabetic kidney disease: from pathogenesis to multimodal therapy—current evidence and future directions. Front Med (Lausanne). 2025;12:1631053. doi: 10.3389/fmed.2025.1631053.
6. *Bae J.* 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.
7. *Madero M, Chertow GM, Mark PB.* SGLT2 inhibitor use in chronic kidney disease: Supporting cardiovascular, kidney, and metabolic health. Kidney Med. 2024;6(8):100851. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100851.
8. SGLT2 inhibitors market size, competitors & forecast to 2030 [Internet]. Global Industry Analysts, Inc. 2025;177 p. Report ID:6071392. Available from: https://www.researchandmarkets.com/reports/6071392/sglt2-inhibitors-global-strategic-business.
9. *Natale P, Tunnicliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, et al.* Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2024;5(5):CD015588. doi: 10.1002/14651858.CD015588.pub2.
10. *Chiorcea-Paquim A-M.* 8-oxoguanine and 8-oxodeoxyguanosine biomarkers of oxidative DNA damage: A review on HPLC-ECD determination. Molecules. 2022;27(5):1620. doi: 10.3390/molecules27051620.
11. *Sabitha S, Hegde SV, Agarwal SV, Delna N, Pillai A, Shah SN, et al.* Biomarkers of oxidative stress and their clinical relevance in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. Cureus. 2024;16(8):e66570. doi: 10.7759/cureus.66570.
12. *Zlatkina V, Karaya O, Yarmish N, Shalimova A.* Trigger mechanisms in insulin resistance and diabetes mellitus development. VP. 2019;2019(3):7. doi: 10.20517/2574-1209.2019.03.
13. *Nassir F.* NAFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers. Biomolecules. 2022;12(6):824. doi: 10.3390/biom12060824.

14. *Neri CR, Scapaticci S, Chiarelli F, Giannini C.* Liver steatosis: A marker of metabolic risk in children. Int J Mol Sci. 2022;23(9):4822. doi: 10.3390/ijms23094822.
15. *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.
16. *Qin Y-F, Ren S-H, Shao B, Qin H, Wang H, Li G-M, et al.* The intellectual base and research fronts of IL-37: A bibliometric review of the literature from WoSCC. Front Immunol. 2022;13:931783. doi: 10.3389/fimmu.2022.931783.
17. *Su Z, Tao X.* Current understanding of IL-37 in human health and disease. Front Immunol. 2021;12:696605. doi: 10.3389/fimmu.2021.696605.
18. *Huang G, Li M, Tian X, Jin Q, Mao Y, Li Y.* The emerging roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in diabetes mellitus and its complications. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2022;22(10):997–1008. doi: 10.2174/1871530322666220113142533.
19. *Pin ÁLP, Moreira MDM, Usuño MVR, Cajape MAP.* Avances tecnológicos en el laboratorio clínico para la evaluación de la función renal en pacientes diabéticos e hipertensos. Revista Veritas de Difusão Científica. 2025;6(2):4514–52. doi: 10.61616/rvdc.v6i2.850.
20. *Kračun D, Lopes LR, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ.* NADPH oxidases: redox regulation of cell homeostasis and disease. Physiol Rev. 2025;105(3):1291–428. doi: 10.1152/physrev.00034.2023.
21. *Sun J, Wei N, Yu C, Li C, Li W, Sun X, et al.* Natural polysaccharides: The potential biomacromolecules for treating diabetes and its complications via AGEs-RAGE-oxidative stress axis. Int Immunopharmacol. 2024;143(Pt 2):113426. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113426.
22. *Ansar F, Azzam A, Zafar U, Ahmed S, Ghauri FK, Khan AM, et al.* Empagliflozin and cardiovascular outcomes: A systematic review of randomized controlled trials in populations with diabetes and heart failure. Cureus. 2025;17(8):e90150. doi: 10.7759/cureus.90150.
23. *Minami T, Kameda A, Terauchi Y.* An evaluation of canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: an update. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(16):2087–94. doi: 10.1080/14656566.2021.1939675.
24. *Mani S, Balasubramanian A, Veluswami K, Rao S, Aggarwal S.* Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors and cardiovascular outcomes: A review of literature. Cureus. 2024;16(7):e63796. doi: 10.7759/cureus.63796.
25. *Park S, Jeong HE, Lee H, You SC, Shin J-Y.* Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with post-discharge outcomes in patients with acute heart failure with type 2 diabetes: a cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):191. doi: 10.1186/s12933-023-01896-3.
26. *Chaudhry K, Karalliedde J.* Chronic kidney disease in type 2 diabetes: The size of the problem, addressing residual renal risk and what we have learned from the CREDENCE trial. Diabetes Obes Metab. 2024;26 Suppl 5:25–34. doi: 10.1111/dom.15765.
27. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
28. Boehringer Ingelheim. A Phase III, Multicentre, International, Randomised, Parallel Group, Double Blind Cardiovascular Safety Study of BI 10773 (10 mg and 25 mg Administered Orally Once Daily) Compared to Usual Care in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Increased Cardiovascular Risk. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 Apr. Report ID: NCT01131676. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01131676.
29. *Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Sept;6(9):691–704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
30. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ-28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 Nov. Report ID: NCT01032629. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01032629.
31. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
32. *Wang SV.* Replication of the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Diabetes Trial in Healthcare Claims. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 July. Report ID: NCT04215523. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04215523.
33. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 Dec. Report ID: NCT02065791. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02065791.
34. 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 ID: NCT03036150. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036150.

35. *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.
36. 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 ID: NCT03594110. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594110.
37. 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.
38. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Aug. Report ID: NCT03036124. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036124.
39. *Kaplinsky E.* DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. Drugs Context. 2020;9:2019-11–3. doi: 10.7573/dic.2019-11-3.
40. Boehringer Ingelheim. A Phase III Randomised, Double-blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Once Daily Empagliflozin 10 mg Compared to Placebo, in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Apr. Report ID: NCT03057977. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03057977.
41. *Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.* Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021;143(4):326–36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
42. 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.
43. Summary of revisions: Standards of care in diabetes - 2025. Diabetes Care [Internet]. 2024;48(1 Suppl 1):6–13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
44. Correction to: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2024;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613.
45. *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.* 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2023;44(37):3627–39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
46. *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.* Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
47. *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
48. *Cinar T, Saylik F, Cicek V, Pay L, Khachatryan A, Alejandro J, et al.* Effects of SGLT2 inhibitors on right ventricular function in heart failure patients: Updated meta-analysis of the current literature. Kardiol Pol. 2024;82(4):416–22. doi: 10.33963/v.phj.100199.
49. *Su J-Q, Wu X-Q, Wang Q, Xie B-Y, Xiao C-Y, Su H-Y, et al.* The microbial metabolite trimethylamine N-oxide and the kidney diseases. Front Cell Infect Microbiol. 2025;15:1488264. doi: 10.3389/fcimb.2025.1488264.
50. *Tobe SW, Bajaj HS, Tangri N, Jain R, Pham T, Beaudin V, et al.* Chronic kidney disease in diabetes: A clinical practice guideline. Can J Diabetes. 2025;49(2):73-86.e14. doi: 10.1016/j.jcjd.2025.01.004.
51. *Stepanova N.* SGLT2 inhibitors in peritoneal dialysis: a promising frontier toward improved patient outcomes. Ren Replace Ther. 2024;10:5. doi: 10.1186/s41100-024-00523-5.