proLékaře.cz | 13.11.2026



# Gliflozíny a obličky: analýzy štúdie CREDENCE

## Gliflozins and kidney: Analyses of CREDENCE study

Marián Mokáň, Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ **prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin** | mokanmarian@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 14. 8. 2020
Prijaté po recenzii 24. 8. 2020

**Abstrakt**
Novou možnosťou prevencie diabetickej obličkovej choroby (nefropatie) u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu sú inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), resp. gliflozíny, ktoré okrem dobrej glykemickej kontroly a nízkeho rizika hypoglykémie vykazujú signifikantný kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit. Klinické štúdie zamerané na kardiovaskulárnu bezpečnosť potvrdili redukciu aj sekundárneho renálneho kompozitu o 44 % pri liečbe empagliflozínom (štúdia EMPA-REG OUTCOME), o 40 % pri liečbe kanagliflozínom (štúdia CANVAS) a o 24 % v prípade dapagliflozínu (štúdia DECLARE TIMI-58). Nová štúdia CREDENCE u diabetikov s chronickou chorobou obličiek v štádiu 2–3b potvrdila nefroprotektivitu kanagliflozínu v zmysle redukcie primárneho renálneho kompozitu o 30 %. U pacientov s diabetickou obličkovou chorobou liečba kanagliflozínom má aj kardiovaskulárny benefit s redukciou kardiovaskulárneho kompozitu o 20 % a hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie o 39 %. V novom rozšírenom SPC je kanagliflozín indikovaný aj ako doplnok štandardnej liečby pacientov s diabetickým ochorením obličiek v dávke 100 mg/d.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – diabetická obličková choroba – inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) – gliflozíny – nefroprotektívny benefit – štúdia CREDENCE

**Abstract**
Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins are a new possibility of prevention of diabetic kidney disease (nephropathy) in patients with type 2 diabetes mellitus. Apart from glycemic control and low risk of hypoglycemia, gliflozins have been shown to provide significant cardiovascular and nephroprotective benefit. CVOT studies also confirmed the reduction of secondary renal composite by 44 % during the treatment by empagliflozin (study EMPA-REG OUTCOME), by 40 % in canagliflozin treatment (study CANVAS) and by 24 % in the case of dapagliflozin (study DECLARE TIMI-58). New study CREDENCE in diabetic patients with stage 2–3b of chronic kidney disease confirmed nephroprotective effect of canagliflozin in terms of reduction of primary renal composite about 30 %. In patients with diabetic kidney disease treatment with canagliflozin is associated with cardiovascular benefit with reduction of cardiovascular composite about 20 % and hospitalization for heart failure about 39 %. According to new extended SPC canagliflozin is indicated also as addition to standard treatment of patients with diabetic kidney disease in dose 100 mg/day.

**Key words:** diabetic kidney disease – nephroprotective benefit – sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors, gliflozins – study CREDENCE – type 2 diabetes mellitus

## Úvod

Gliflozíny, inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sú najnovšou skupinou antidiabetických liekov, ktoré sa dostali na trh v rokoch 2013–2014, a stali sa súčasťou algoritmov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) aj na Slovensku. Pre svoj dostatočný antidiabetický účinok, nízke riziko hypoglykémie a pokles telesnej hmotnosti dôsledkom energetickej deprivácie sa javili ako dobrá možnosť antidiabetickej liečby, najmä ako prídavná terapia do kombinácie. Pôvodné obavy o zvýšenom riziku močových infekcií dôsledkom glykosúrie sa ukázali ako klinicky nezávažný problém, a iba menej ako 1 % pacientov musí z tohto dôvodu prerušiť liečbu. Zásadný prielom v pohľade na gliflozíny priniesli vyžadované štúdie o kardiovaskulárnej (KV) bezpečnosti, ktoré priniesli neočakávaný KV-benefit

proLékaře.cz | 13.11.2026



liečby, spočívajúci s ich protektívnym vplyvom na srdcové zlyhávanie. Pri sekundárnej analýze týchto štúdií sa začal ukazovať ich ďalší neočakávaný nefroprotektívny účinok [1–3].

## Gliflozíny a riziko akútneho poškodenia obličiek

Nefroprotektívny účinok gliflozínov bol o to viac príjemným prekvapením, pretože spočiatku boli obavy skôr z ich možného nepriaznivého vplyvu na obličky dôsledkom navodenia volumdeplecie. Prvé sledovania skutočne zaznamenávali iniciálny pokles efektívnej glomerulovej filtrácie (eGFR) pri zahájení liečby. V júni 2016 vydal Úrad Spojených štátov pre potraviny a lieky (US FDA) varovanie ohľadom zvýšeného rizika akútneho poškodenia obličiek (Acute Kidney Injury – AKI) pri liečbe kanagliflozínom alebo dapagliflozínom. Od marca 2013 do októbra 2015 bolo zaznamenaných 101 prípadov, väčšinou vo forme prechodného zvýšenia hladiny kreatinínu, niektoré prípady však vyžadovali hospitalizáciu a hemodialyzačnú liečbu. Pri analýze systému FDA pre hlásenie nežiaducich účinkov bol výskyt AKI u 6,4 % pacientov, užívajúcich gliflozíny. Išlo najmä o mierne zvýšenie hladiny kreatinínu v sére o 10–11 %, urey približne o 12 % a zníženie eGFR o 3,6–5,2 % v závislosti od dávky. Približne u polovice prípadov došlo ku AKI 1 mesiac po zahájení liečby a väčšinou po vysadení liečby došlo k zlepšeniu, resp. úprave stavu. Väčšinou išlo o starších pacientov, iba niektorí boli mladší ako 65 rokov [4].

Pacienti s diabetes mellitus majú sami o sebe vyššie riziko AKI, pričom rizikovými faktormi sú preexistujúca chronická obličková choroba, užívanie liekov s nefrotoxickým účinkom (nesteroidné antireumatiká) a hemodynamickým vplyvom na redukciu intravaskulárneho objemu, renálneho prietoku a glomerulárnej filtrácie (napr. diuretiká). Väčšina zachytených prípadov pri liečbe gliflozínmi mala charakter prechodného zvýšenia kreatinínu, reverzibilného po vysadení liečby. FDA vzhľadom na mierne zvýšené riziko odporúčala vyšetrovanie obličkových funkcií pred zahájením liečby dapagliflozínom, alebo kanagliflozínom a ich pravidelné monitorovanie. V prípade objavenia sa známok AKI odporúčala tieto lieky vysadiť a zahájiť včasnú liečbu poškodenia obličiek. Americká diabetologická asociácia (ADA) do svojich štandardov vsunula novú kapitolu, týkajúca sa AKI, ktoré sa obvykle diagnostikuje rýchlym vzostupom hladiny kreatinínu a poklesom eGFR. V nej sa konštatovalo, že liečba gliflozínmi, hlavne v kombinácii s diuretikami, sa dôsledkom deplécie objemu, môže spájať s rizikom AKI, ale súčasné klinické štúdie toto riziko nepotvrdili [5].

Pri posudzovaní, či v prípade rizika AKI pri liečbe gliflozínmi ide o individuálny, alebo skupinový efekt liečby sa začal analyzovať vplyv liečby gliflozínmi na obličkové funkcie aj v štúdiách, zameraných na KV-bezpečnosť. Tu sa začala ukazovať nová skutočnosť, že po možnom iniciálnom možnom poklese eGFR dochádza naopak k významnému protektívnemu vplyvu liečby na progresiu poklesu funkcie obličiek.

## Nefroprotektívny benefit liečby gliflozínmi

Zároveň s diskusiou ohľadom vplyvu gliflozínov na obličky začali prichádzať priaznivé správy o ich možnom nefroprotektívnom benefite. V rámci štúdií zameraných na posúdenie KV-bezpečnosti gliflozínov sa ako sekundárny kompozit sledoval aj ich vplyv na spomalenie progresie obličkovej choroby v zmysle redukcie kompozitného cieľa (progresia pomeru albumín/kreatinín > 30 mg/mmol; zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, progresia do konečného štádia choroby obličiek – ESRD, resp. mortalita dôsledkom ESRD). Takýto cieľ sa dosiahol pri všetkých sledovaných inhibítoroch SGLT2, a to v prípade empagliflozínu (štúdia EMPA-REG OUTCOME) došlo k redukcii kompozitného cieľa o 44 %, v prípade kanagliflozínu (štúdia CANVAS) o 40 % a v prípade dapagliflozínu (štúdia DECLARE TIMI-58) o 24 %.

Empagliflozín v štúdii EMPAREG-OUTCOME po pridaní k štandardnej liečbe pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom spomaľoval progresiu obličkovej choroby, redukoval vznik novej nefropatie alebo zhoršenie jestvujúcej nefropatie o 39 %, progresiu do makroalbuminúrie o 38 %, progresiu do zdvojnásobenia hodnoty kreatinínu v sére o 44 % a začiatok potreby dialýzy alebo transplantácie o 55 %. Renálny benefit bol zhodný u pacientov s predošlou nefropatiou aj bez nej a dostavil sa ako efekt „navyše" k liečbe inhibítorom renín-angiotenzínového systému (RAS) [6,7].

Aj liečba kanagliflozínom (štúdia CANVAS) viedla k významnej redukcii progresie nefropatie o 27 % (progresia albuminúrie) až o 40 % (progresia do terminálneho štádia zlyhania obličiek, potreba hemodialýzy, transplantácia obličiek alebo úmrtie pre renálnu príčinu) [8,9].

Aj publikované výsledky štúdie DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom taktiež potvrdili jeho nefroprotektívny účinok. Liečba pacientov s DM2T dapagliflozínom sa v porovnaní s placebom spájala s redukciou sekundárneho renálneho kompozitu (zníženie eGFR o ≥ 40 % k hodnote < 1 ml/s/1,73 $m^2$, progresia do terminálneho štádia ochorenia, úmrtie z renálnych alebo z KV-príčin) o 24 % [10].

Následne publikovaná analýza výsledkov poukázala na 46 % redukciu definovaného poklesu eGFR a zníženie rizika progresie do terminálneho štádia ochorenia obličiek (potreba hemodialyzačnej liečby, transplantácie obličiek alebo pokles eGFR pod 0,25 ml/s/1,73 $m^2$) alebo úmrtia z renálnych príčin. Tento renálny benefit bol potvrdený vo všetkých sledovaných podskupinách, rozdelených podľa bazálneho eGFR a podľa prítomnosti, alebo neprítomnosti aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) [11].

Výsledky týchto štúdií svedčili o možnom skupinovom účinku gliflozínov v zmysle renálneho benefitu, ktorý sa vysvetľuje ich priaznivým hemodynamickým vplyvom. Inhibíciou SGLT2 v proximálnom tubule sa zvyšuje natriuréza, vedúca k zvýšenému prísunu sodíka do macula densa, ktorá je v priamom kontakte s distálnym tubulom a aferentnou arteriolou. Mechanizmom tubuloglome-

proLékaře.cz | 13.11.2026



rulového „feedbacku" dochádza k aferentnej vazomodulácii (vazokonstrikcii aferentnej arterioly) s redukciou hyperfiltrácie a následným znížením intraglomerulového tlaku. Predpokladá sa aditívny účinok k liečbe inhibítorom systému RAS, ktoré spôsobujú eferentnú vazodilatáciu, a tak na inej úrovni znižujú intraglomerulový tlak a redukujú albuminúriu [12].

## Nefroprotektívny benefit liečby gliflozínmi u pacientov s chronickou chorobou obličiek

Údaje o možnom nefroprotektívnom benefite liečby gliflozínmi sa najprv získali zo štúdií sledujúcich ich KV-bezpečnosť. Aj keď tieto výsledky vyzerajú presvedčivo, ide o sekundárne analýzy v štúdiách zameraných primárne na KV cieľové ukazovatele, preto nie sú smerodajné pre rozšírenie indikácie gliflozínov o renoprotekciu u diabetikov s chronickou chorobou obličiek. Hoci boli do štúdií zaradení pacienti s vysokým KV-rizikom, renálne riziko bolo relatívne nízke: len 9–26 % pacientov malo eGFR < 1 ml/s (kritérium pre diagnózu chronickej choroby obličiek) a len 7–11 % albuminúriu > 300 mg/g. V takejto populácii je pokles eGFR v priebehu sledovania pomalý a počet pacientov, ktorí dospejú do ESRD, nízky [13].

Tieto nedostatky sa pokúšajú odstrániť nové štúdie u pacientov s DM2T v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby (diabetickej nefropatie), sledujúce vplyv liečby gliflozínmi na renálne cieľové ukazovatele ako primárny kompozit. Nedávno boli zverejnené výsledky prvej takejto štúdie CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) u pacientov s diabetickou obličkovou chorobou liečených kanagliflozínom [14].

CREDENCE bola dvojito zaslepená, randomizovaná klinická štúdia, sledujúca pacientov s DM2T s chronickou chorobou obličiek v štádiu 2–3b, užívajúcich kanagliflozín v dávke 100 mg denne, alebo placebo priemerne 2,6 roka. Do štúdie bolo zaradených 4 401 pacientov s chronickou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b s eGFR v širokom pásme 0,5–1,5 ml/s /1,73 $m^2$ povrchu tela a albuminúriou 300–5 000 mg/g (34–565 mg/mmol) kreatinínu, ktorí už boli liečení inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo sartanmi s nefroprotekívnym účinkom. Išlo o pacientov s priemerným vekom 66,6 roka, s BMI 31,4 kg/$m^2$, so vstupným eGFR 0,93 ml/s/1,73 $m^2$ a mediánom pomeru albumín/kreatinín 105 mg/mmol. Primárny kompozitný výsledok zahŕňal terminálne štádium chronického ochorenia obličiek (hemodialýza, transplantácia, eGFR < 0,25 ml/s/1,73 $m^2$), zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, alebo smrť v dôsledku renálnych alebo KV-príčin [14].

Výsledky štúdie potvrdili, že liečba kanagliflozínom sa spája s 30% redukciou primárneho renálneho kompozitu s HR 0,70 (95% CI 0,59–0,82). Z jednotlivých sledovaných parametrov došlo k redukcii zdvojnásobenia sérovej koncentrácie kreatinínu o 40 %, redukcii progresie do terminálneho štádia ochorenia o 32 % a zníženia rizika úmrtia z renálnych príčin o 32 %. Tento priaznivý účinok kanagliflozínu na primárny kompozit bol prítomný v každej skupine, vrátane pacientov s rozdielnymi hodnotami eGFR alebo bazálneho glykovaného $HbA_{1c}$, anamnézou KVO alebo jedincov rôzneho etnika [14,15].

Aj u pacientov s diabetickou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b sa potvrdil KV-benefit liečby kanagliflozínom s redukciou rizika smrti z KV-príčin, nefatálneho infarktu myokardu alebo náhlej cievnej mozgovej príhody o 20 % a zníženie hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 39 % [14]. KV-benefit liečby potvrdila aj meta-analýza výsledkov štúdií CANVAS a CREDENCE [16]. Následná analýza výsledkov štúdie CREDENCE sledovala vplyv liečby kanagliflozínom na KV-kompozit (smrť z KV príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda) u pacientov rozdelených podľa prítomnosti aterosklerotickej KVO na skupiny s primárnou, alebo so sekundárnou prevenciou. Pacienti zaradení do skupiny s primárnou prevenciou v porovnaní s pacientmi so sekundárnou prevenciou boli mladší (61-roční verzus 65-roční) s kratším trvaním ochorenia diabetes mellitus (15 verzus 16 rokov) a vyšším zastúpením žien (37 % verzus 31 %). KV-benefit liečby kanagliflozínom sa potvrdil v oboch skupinách s redukciou celkového KV-kompozitu (o 32 %, resp. 15 %) aj rizika úmrtia z KV-príčin, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej náhlej cievnej mozgovej príhody. V oboch skupinách došlo aj k redukcii rizika progresie chronickej choroby obličiek a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie [17]. Kanagliflozín preukazuje renálny a kardiovaskulárny benefit aj u pacientov bez anamnézy prítomnej KVO a takisto u všetkých skupín pacientov s chronickou obličkovou chorobou, rozdelených podľa hodnôt eGFR, vrátane pacientov s eGFR 0,5–0,75 ml/s/1,73 $m^2$ , ako aj u pacientov s eGFR < 0,5 ml/s/1,73 $m^2$ [18,19].

Zo získaných výsledkov štúdie CREDENCE boli vykonané a prezentované viaceré ďalšie post-hoc analýzy. U pacientov s DM2T s eGFR v rozmedzí 0,5–1,5 ml/s/1,73 $m^2$ bol nefroprotektívny benefit kanagliflozínu pozorovaný v každej podskupine s rôznym stupňom albuminúrie s najväčším benefitom v podskupine s pomerom albumín/kreatinín v moči > 3 000 mg/g [20]. U pacientov s diabetickou obličkovou chorobou sa priaznivý vplyv kanagliflozínu na renálny primárny kompozit prejavoval rovnako bez ohľadu, či dostávali, alebo nedostávali kľučkové diuretiká [21]. Liečba kanagliflozínom sa u týchto pacientov spája s redukciou smrti z KV-príčin a srdcového zlyhávania o 31 % a vedie aj k numerickej redukcii počtu náhlych cievnych mozgových príhod, ale zatiaľ nie je jasné, či má v skutočnosti benefit aj v prevencii cerebrovaskulárnych príhod [22,23].

V štúdii CREDENCE bol zhodnotený aj výskyt nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa pri liečbe gliflozínmi, z ktorých bola najčastejšia euglykemická diabetická ketoacidóza, ale s nízkym absolútnym počtom jej výskytu. Na rozdiel od štúdie CANVAS v štúdii CREDENCE sa nepotvrdilo zvýšené riziko distálnych amputácií dol-

proLékaře.cz | 13.11.2026



ných končatín, alebo fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. V tejto štúdii však išlo z hľadiska vzniku diabetickej nohy o nízkorizikových pacientov, pretože rizikové faktory, ako prítomnosť kožnej ulcerácie, gangrény, osteomyelitídy, alebo kritickej ischémie dolnej končatiny počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie, patrili medzi exkluzívne kritériá [14,16].

## Záver

Publikované výsledky doterajších klinických štúdií s jednotlivými gliflozínmi (empagliflozín, kanagliflozín, dapagliflozín), zameraných primárne na posúdenie KV-bezpečnosti, poukazujú na ich možný skupinový renálny benefit. Išlo však o sekundárne analýzy v štúdiách zameraných primárne na cieľové KV-ukazovatele, preto nie sú smerodajné pre rozšírenie indikácie gliflozínov o renoprotekciu u diabetikov s chronickou chorobou obličiek. Hoci boli do štúdií zaradení pacienti s vysokým KV-rizikom, renálne riziko bolo u nich relatívne nízke.

Preto sú potrebné nové štúdie u pacientov s DM2T v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby (diabetickej nefropatie), sledujúce vplyv liečby gliflozínmi na renálne cieľové ukazovatele ako primárny kompozit. Výsledky prvej takejto štúdie CREDENCE, sledujúcej vplyv liečby kanagliflozínom na renálne funkcie ako primárny kompozit, priniesli ďalšie potvrdenie renálneho benefitu gliflozínov a poukázali na nefroprotektívny a zároveň aj kardioprotektívny účinok kanagliflozínu aj u pacientov s DM2T s chronickou chorobou obličiek v štádiu 2–3b. Tento účinok je prítomný aj u pacientov bez KVO v anamnéze, bez ohľadu na stupeň poklesu eGFR a albuminúriu a nezávisí od metabolickej kompenzácie.

Na základe výsledkov štúdie CREDENCE došlo aj k rozšíreniu SPC pre kanagliflozín (Invokana), v ktorej sa uvádza, že na liečbu diabetického ochorenia obličiek ako doplnok k štandardnej starostlivosti (napr. ACE inhibítory alebo sartany) sa používa dávka 100 mg kanagliflozínu 1-krát denne.

### Literatúra


**1.** Martinka E, Tkáč I, Mokáň M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. Forum Diab 2018; 7(Suppl 1): 5–153.

**2.** Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). Vnitřní Lék 2018; 64(4): 405–426.

**3.** Mokáň M, Galajda P. Perspektívy liečby diabetes mellitus inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra-2. Diab Obez 2018; 18(35): 43–50.

**4.** Perlman A, Heyman SN, Matok I et al. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017; 27(12): 1108–1113.10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/1016/j.numecd.2017.10.011>.

**5.** [American Diabetes Association]. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl 1): S86-S104. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>.

**6.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPAREG-OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

**7.** Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.

**8.** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozine and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.

**9.** Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(9): 691–704. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(18)30141–4>.

**10.** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.

**11.** Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(8): 606–617. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(19)30180–9>.

**12.** Mende CW. Diabetes and kidney disease: the role of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) and SGLT-2 inhibitors in modifying disease outcomes. Curr Med Res Opin 2017; 33(3): 541–551. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1271779>.

**13.** Mokáň M, Okša A, Galajda P. Nefroprotektívny účinok gliflozínov u pacientov s diabetickou obličkovou chorobou – výsledky štúdie CREDENCE. Interná Med 2019; 19(9): 325–328.

**14.** Perkovic EV, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380 (24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.

**15.** Kruger D, Valentine V. Canagliflozin for the treatment of diabetic kidney disease and implications for clinical practice: A narrative review. Diabetes Ther 2020; 11(6): 1237–1250. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300–020–00826-w>.

**16.** Tkáč I. Výsledky štúdie CREDENCE (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) a jej možné implikácie pre klinickú prax. Interná med 2019; 19 (4): 125–127.

**17.** Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompoint S et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. Circulation 2019; 140 (9):739–750. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007>.

**18.** Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. J Am Soc Nephrol 2020; 31(5): 1128–1139. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019111168>.

**19.** Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW et al. Canagliflozin slows declines in kidney function in people with baseline eGFR <30 mL/min/1.73 m2. American Society of Nephrology's Kidney Week; 5–10. 11. 2019; Washington, DC. Poster TH-PO1202.

**20.** Jardine M, Zhou Z, Heesrpink H et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin According to Baseline Albuminuria: A CREDENCE Secondary Analysis. International Society of Nephrology world Congress, Abu Dhabi 26.-29. 3. 2020. Abstract SA-OR078.

**21.** Neuen BL, Mahaffey KW, Cannon CP et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal and safety outcomes by baseline loop diuretic use: Data from the CREDENCE trial. American College of Cardiology 69th Annual Scientific Session, Chicago 28.-30. 3. 2020. Poster.

**22.** Arnott C, Li JW, Cannon CP et al. The effects of canagliflozin on heart failureand cardiovascular death by baseline participant characteristics: Analysis of the CREDENCE trial. American College of Cardiology 69th Annual Scientific Session, Chicago 28.-30. 3. 2020. Poster.

**23.** Zhou Z, Jardine MJ, Li Q et al. Canagliflozin and stroke in diabetic kidney disease: Results from the CREDENCE trial. American College of Cardiology 69th Annual Scientific Session, Chicago 28.-30. 3. 2020. Poster.