

Reverzibilis polyglobulia SGLT-2-gátló-kezelés elhagyását követően – esetbemutató

Márkus Bence dr.,¹ Wittmann István dr.,¹ Laczy Boglárka dr.¹

¹ Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabétesz
- eritropoetin
- polyglobulia
- SGLT-2-gátló

Összefoglalás

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók előnyös szív- és érrendszeri hatását számos nemzetközi vizsgálat igazolta. Az EMPA-REG OUTCOME post-hoc analízisében az empagliflozin mellett megnőtt hematokritértéket 52%-ban hozták összefüggésbe a kedvező kardiovaszkuláris hatással. A szerzők az SGLT-2-gátló mellett fellépő reverzibilis polyglobuliára hívják fel a figyelmet esetismertetésükkel. A klinikán gondozott 64 éves férfi beteg anamnézisében 25 éve ismert 2-es típusú diabétesz, hipertónia, dyslipidaemia, obesitas, májsteatosis szerepelt. A szövődmények közül diabéteszes neuropathia, nephropathia (hiperfiltráció, macroalbuminuria) és koncentrikus balkamra-hipertrofia volt jelen. A magasabb kardiovaszkuláris kockázat, az idült vesebetegség és társbetegségei miatt a betegnél SGLT-2-gátlót indítottak 2015-ben. A beteg 2,5 éves rendszeres követése során a glikémiás értékek javultak, a kiindulási hemoglobinn (Hb) A_{1c} értéke 7,9%-ról 5,4%-ra csökkent, ezzel egyidejűleg a Hb-koncentráció egyértelmű növekedését észlelték, a kezdeti Hb értéke 148 g/l-ről 170 g/l-re, majd 190 g/l értékre nőtt. A polyglobulia primer és egyéb szekunder okait kizárták. A jelentős polyglobulia (Hb: 190 g/l) és annak esetleges következményei miatt az SGLT-2-gátlót elhagyták 5,5 éves kezelést követően. Másfél hónap múlva fokozatosan csökkenő Hb-szinteket figyeltek meg (Hb: 188 g/l, 170 g/l, 161 g/l). Az SGLT-2-gátlók növelhetik a vörösvértest-képződés hatékonyságát, feltehetően az inzulin- és az eritropoetin-rezisztencia csökkentése, illetőleg az eritropoetin-szekréció növelése révén. Az erythropoiesis fokozódása hozzájárulhat az SGLT-2-gátlók kardiovaszkuláris mortalitást csökkentő hatásához,

ugyanakkor a hematokrit nagyarányú növekedése már ártalmas is lehet, és ez a kezelés elhagyásával visszafordítható.

Key words

- erythropoietin
- polyglobulia
- SGLT-2-inhibitor
- type 2 diabetes

Reversible polyglobulia with SGLT-2-inhibitor therapy – case report

Positive cardiovascular effects of the sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors have been shown in a number of international, multicenter trials. In a post-hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME, elevated hematocrit with empagliflozin has been linked to a beneficial cardiovascular effect in 52%. Authors draw attention to a reversible polyglobulia that occurred with SGLT-2-inhibitor treatment in their case report. Medical history of a 64-year-old male patient, managed at the clinic included type 2 diabetes known since the age of 39, with hypertension, dyslipidemia, obesity, and hepatic steatosis. Of complications, diabetic neuropathy, nephropathy (hyperfiltration, macroalbuminuria), and concentric left ventricular hypertrophy were present. Due to higher cardiovascular risk, chronic kidney disease and comorbidities, SGLT-2-inhibitor therapy was initiated in 2015. During the 2.5 years of regular follow-up, beside improving glycemic control, where baseline hemoglobin (Hb) A_{1c} value of 7.9% decreased to 5.4%, simultaneously, Hb levels were gradually and clearly increased, as the baseline Hb value of 148 g/l increased to 170 g/l, then to 190 g/l. Primary and other secondary causes of polyglobulia were excluded. SGLT-2-inhibitor therapy was terminated after 5.5 years due to severe polyglobulia (Hb: 190 g/l) and its possible adverse effects. One and a half months later, gradual decreases of Hb levels (Hb: 188 g/l, 170 g/l, 161 g/l) were observed. SGLT-2-inhibitors could lead to increased red blood cell formation, presumably via reduced insulin- and erythropoietin resistance, and increased erythropoietin secretion. Improved erythropoiesis may contribute to the positive cardiovascular outcomes with SGLT-2-inhibitors; however, significant hematocrit increases may be detrimental, which appears reversible by the cessation of therapy.

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók a 2-es típusú cukorbetegség korszerű kezelésének alapvető gyógyszercsoportjává váltak. Pozitív szív- és érrendszeri (CV), valamint renális hatásukat számos nemzetközi, multicentrikus vizsgálat eredménye igazolta. Az SGLT-2-gátlók a CV halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és az összetett vesevégpontok csökkentésében bizonyultak egyértelműen kedvezőnek.^{1,2}

Az SGLT-2-gátlók reverzibilisen gátolják a vese proximális tubulusaiban expresszálandó SGLT-2-molekulát, így csökkentik a filtrált glükóz reabszorpcióját, míg fokozzák a glükóz renális kiválasztását. A csökkent

glükózreabszorpció következtében csökken a tubulus-sejtek glükotoxicitása, valamint a vércukorszint jelentős csökkentésével a béta-sejtek glükotoxicitása is csökken.^{3,4,5} A cukor- és zsírsavcsere kifejtett hatásai révén fokozódik a lipolízis a zsírszövetben, a glükoneogenezis a májban és a vesében, javul a nem észterifikált szabad zsírsavak felhasználása a szívben és a májban, nő a ketogenezis és ketonfelhasználás.³

Az SGLT-2-gátlók klinikai hatásai közül – melyek különösen 2-es típusú cukorbeteggekben előnyösek – kiemelendő, hogy csökkentik a vérnyomást és a testsúlyt, javítják a dyslipidaemiát és a májsteatosist, csökkentik

a húgysavszintet.^{1,3} Ezeken túlmenően nefroprotektívek, csökkentik az albuminuriát és vesefunkció-stabilizáló hatásuk van, a tubulo-glomeruláris feedback javítása révén arteriola afferens vazokonstriktiót okoznak, ezáltal csökkentik az intraglomeruláris nyomást és a hiperfiltrációt, ami a diabéteszes nephropathia kialakulásának egyik kulcsfontosságú lépcsője.^{4,5}

Az SGLT-2-gátlók pleiotrop hatásainak eredményeképpen csökken a szubklinikus gyulladás és az oxidatív stressz, melyek a 2-es típusú cukorbetegség legfőbb patogenetikai tényezői, ezáltal a hormonrezisztenciák (pl. inzulin, inkretin, eritropoetin [EPO]) csökkenését eredményezhetik.⁶

Tehát, az SGLT-2-gátló-kezelés okozta CV kockázatcsökkentés számos mechanizmus összetett eredményeként valósulhat meg, így metabolikus, hemodinamikai és remodelling-gátló hatásokat egyaránt feltételeznek a hátterében.^{2,7} Például a fokozott ozmotikus diurézis csökkenti a preloadot, csökken a bal kamra falfeszülése, így javul a szív oxigenizációja. Vérnyomáscsökkentő hatásuk révén az afterloadot is csökkentik. A ketontestek felszaporodása miatt effektívebb energiafelhasználás jön létre. A 2-es típusú cukorbetegségben gyakori megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) hátterében a megnövekedett intracelluláris kalciumion-koncentrációnak tulajdonítanak szerepet. Hiperglikémiában megnő a nátrium-hidrogén cserélő (NHE) szintje a szívizomsejteken, ennek hatására megnő a nátrium és a kalcium sejten belüli koncentrációja is. Az SGLT-2-gátlók közvetlenül blokkolják az NHE-t, ezáltal csökken a kalciumion intracelluláris szintje, ami kardioprotektív hatású. Az SGLT-2-gátlók csökkentik a szívben lévő fibroblasztok aktivációját, és ezáltal az extracelluláris fibrózist, így lassul a kardiális remodelling, javul a kamrafunkció.^{2,7}

További hipotézis szerint az SGLT-2-gátlók hemokoncentrációt okozó hatásuk révén a szövetek oxigenizációjának javításán keresztül is hozzájárulhatnak a CV kockázatcsökkentéséhez. A CREDENCE vizsgálat post-hoc analízise során azt találták, hogy az átlagos hemoglobin (Hb)-koncentráció 7,1 g/l-rel volt magasabb a kanagliflozinnal kezelt betegekben, és az anaemia kompozit végpontja jóval kevesebbszer fordult elő a kontrollcsoportéhoz képest az átlagosan 2,4 évig tartó követés során (HR: 0,65; CI: 0,55–0,77; $p < 0,0001$).⁸ Az EMPA-Heart Cardio-Link-6 tanulmányban az empagliflozinnal (10 mg) kezelt

csoportban 6 hónapos kezelést követően a kiindulási átlagos 42,6%-os értékhez képest 3%-os hematokrit (Htc)-emelkedés volt megfigyelhető, míg a placebót szedő betegekben ez csak 0,4% volt ($p = 0,0003$).⁹ Az EMPA-REG OUTCOME post-hoc analízisében az empagliflozin mellett megemelkedett Htc-értéket 52%-ban hozták összefüggésbe a kedvező CV hatással.¹⁰

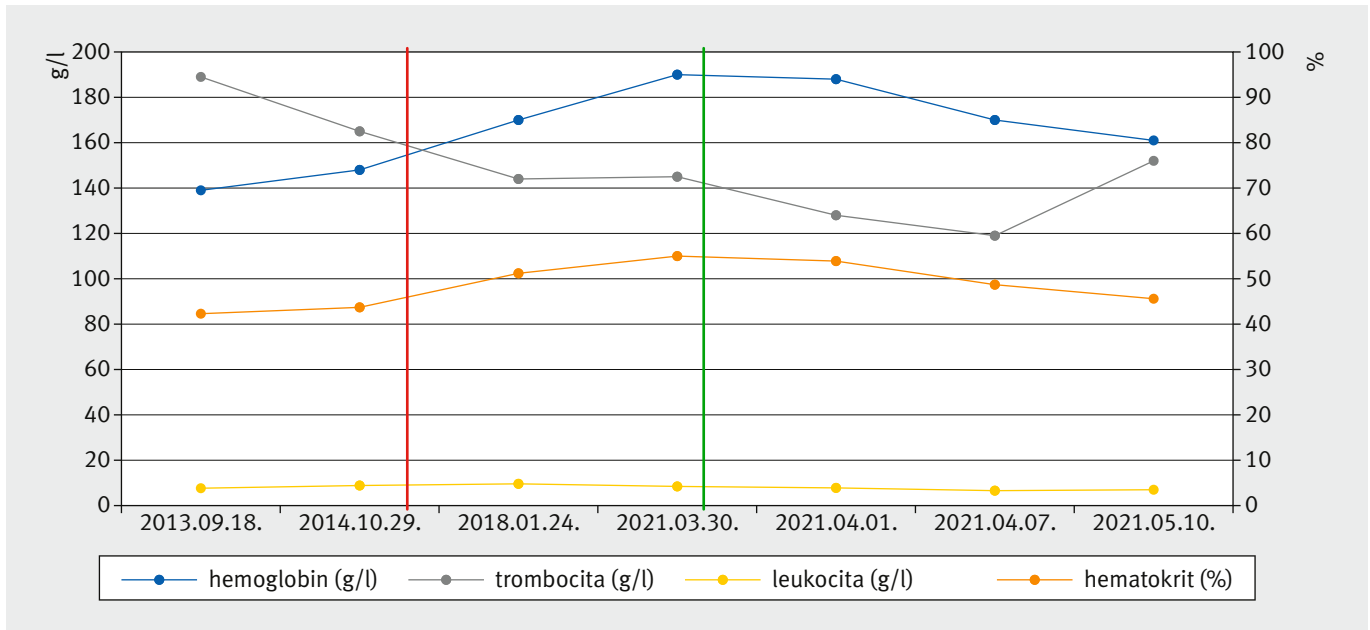
Esettanulmányunkban az SGLT-2-gátló-kezelés mellett fellépő reverzibilis polyglobuliára szeretnénk felhívni a figyelmet, mely súlyos esetben a vérvizskozitás és a tromboemboliás rizikó fokozódásával járhat, így az ártalmas is lehet tromboemboliás, különösen az egyéb hajlamosító kórállapotokban szenvedő 2-es típusú cukorbeteg esetén.

ESETISMERTETÉS

A klinikánkon gondozott, 64 éves férfi beteg anamnézisében 39 éves kora óta ismert 2-es típusú diabétesz és 54 éves kora óta fennálló hipertónia, dyslipidaemia, obezitás (testtömegindex: 36 kg/m²), májsteatosz is szerepelt. 16–41 éves kora között dohányzott (50 csomagév), alkoholt alkalmanként fogyaszt, nyugdíjas (korábban művezetőként dolgozott).

A krónikus érszövődmények közül fájdalmas diabéteszes polyneuropathia, jelentős mértékű kóros albuminuria (albumin/kreatinin hányados: 36,3 mg/mmol) volt jelen. A beteg vesefunkciója hiperfiltrációt jelzett (24 órás kreatininclearance: 136–175 ml/min között), ami korai diabéteszes vesebetegségnek felel meg. Hasi ultrahangleletén hepatomegalia, diffúz májparenchyma-lézió és nagyobb vesék kerültek leírásra. Ez utóbbi szintén a hiperfiltráció valószínűségét támogatta. Szemfenékvizsgálata retinopathiát nem talált. Echokardiográfia során kissé tágabb bal kamra, jó szisztolés balkamra-funkció, koncentrikus balkamra-hipertrófia, relaxációs zavar ábrázolódott, falmozgászavar nem volt. Egyéb makrovaszkuláris szövődmény nem került felismerésre. Gyógyszerelésében perindopril, eplerenon, indapamid, lercanidipin, nebivolol, acetilszalicilsav, alfa-liponsav, gabapentin, pentoxifillin, szilimarín szerepelt. Antidiabetikus kezelése 1998 óta inzulinkezelésből (Humulin R napi 138 egység, Humulin N napi 42 egység) és metformin szedéséből (napi 2×1000 mg) állt. A beállított kezelés mellett vérnyomása elfogadható volt. Több mint kétszeresen emelkedett transzamináz-értékek miatt sztatinkezelésben nem részesült.

A betegnél 2015-ben kiegészítésként SGLT-2-gátló dapagliflozin (napi 10 mg) adását kezdtük, tekintettel az elégtelen glikémiás



1. ábra. A hematológiai paraméterek változása az SGLT-2-gátló-kezelés elkezdését (piros vonal) és elhagyását (zöld vonal) követően

státuszára és figyelembe véve krónikus vesebetegségét, társbetegségeit (pl. nem alkoholos zsírmáj) és magasabb CV kockázatát. A terápia indításakor HbA_{1c}-értéke 7,9%, a Hb koncentrációja 148 g/l volt. A beteg hematológiai paramétereinek az SGLT-2-gátló-kezeléshez viszonyított időbeli változását az 1. ábrán tüntettük fel.

A beteg további követése során, ahogy azt vártuk, javuló glikémiás státuszt értünk el, HbA_{1c}-értéke 5,4%-ra csökkent 2,5 év elteltével. Ezzel egyidejűleg a Hb-koncentráció fokozatos és egyértelmű növekedését észleltük (1. ábra). A beteg polyglobuliája 5,5 éves kezelési idő után vált jelentős mértékűvé (Hb: 190 g/l).

Differenciáldiagnosztikai szempontból a Htc-emelkedéssel járó egyéb kórállapotokat fontos elkülöníteni. A beteg esetében a primer és szekunder polycythaemia kóroki tényezői kizárásra kerültek. Primer polycythaemia során normális EPO-szintek mellett fokozott csontvelői eritropoézis zajlik, ennek legismertebb példája a mieloproliferatív betegségek családjába tartozó polycythaemia vera. A kórkép hátterében leggyakrabban a JAK-2-receptor mutációja áll, ennek következtében a JAK/STAT jelátviteli út aktivációja és kontrollálatlan sejtosztódás jön létre.¹¹ A polycythaemia vera kizárása céljából végzett genetikai vizsgálat során JAK-2-mutáció nem igazolódott.

Szekunder polycythaemia leggyakrabban krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)-ben szenvedő és elhízott betegeknél fordul

elő.¹² Mindkét kórképben jellegzetesen hipoventiláció lép fel, a krónikus hipoxia hatására pedig megnő az EPO-szint, és fokozódik a vörösvértestek (VVT) képzése az eritroid-progenitorsejtekből a csontvelőben.¹³ A betegnek légzőszervi panasza egyáltalán nem volt, fizikálisan COPD-re utaló jele (megnyúlt kilégzés, sípolás-bűgás, bronchiális zöreij) nem volt, képalkotó során emphysema vagy krónikus bronchitis nem került leírásra.

Az éjszakai elégtelen oxigenizáció OSAS-ban (obstruktív alvási apnoe szindróma) hasonló mechanizmussal idézhet elő szekunder polycythaemiát.¹² Tájékozódó jellegű éjszakai pulzoximéteres vizsgálat az OSAS lehetőségét nem támogatta.

Hemodinamikai tényezők is szerepet játszhatnak a szekunder polycythaemia kialakulásában, mint például az arteria renalis stenosis ritka eseteiben, amikor a renális vérátáramlás csökkenése miatt lokális hipoxia lép fel, és a peritubulárisan elhelyezkedő intersticiális sejtekben fokozódik az EPO szintézise.¹² Veseartéria-szűkületre utaló jelek nem voltak észlelhetők az elvégzett duplex ultrahangvizsgálat során.

EPO-termelő tumorok esetén (pl. vesesejtes tumor, phaeochromocytoma) a megnövekedett sejtszám felelős a nagyobb EPO-koncentrációért.¹² Hasi térfoglaló folyamat irányába történt ultrahangvizsgálat negatív eredményt adott, a beteg normotenziós volt.

Bizonyos gyógyszerek is okozhatják az EPO-szint emelkedését. Például anabolikus szteroidok hosszabb ideig tartó alkalmazásakor szekunder polycythaemia alakulhat ki.¹² A beteg nem szedett anabolikus szteroidokat.

A dapagliflozinkezelést a beteg jól tolerálta, adverz mellékhatást nem észleltünk, genitális infekció nem fordult elő. A kezelés teljes ideje alatt akut vesekárosodás vagy exsiccosis nem lépett fel, a beteg vesefunkciója nem romlott, kóros albuminürítése csökkent (albumin/kreatinin hányados 10,1 mg/mmol), testsúlya csökkent, kiindulási emelkedett májfunkciós eltérései normalizálódtak, továbbá, a beteg balkamra-hipertrofiája nem progrediált. Polyglobuliához társult panasa nem volt, illetve ahhoz köthető szövődményt nem észleltünk.

A súlyos polyglobuliára (Hb: 190 g/l) tekintettel a vérszkozitás növekedése, esetleges ischaemiás szövődmény veszélye és fokozott trombózhajlam miatt az SGLT-2-gátló adását 5,5 év kezelést követően felfüggesztettük. A dapagliflozin elhagyását követően, legkorábban másfél hónap múlva, a Hb-szintek fokozatos csökkenését (Hb: 188 g/l, 170 g/l, 161 g/l) figyeltük meg (1. ábra).

MEGBESZÉLÉS

A 2-es típusú cukorbetegségben alkalmazott SGLT-2-gátlók jelentősen csökkentik a betegek megnövekedett CV kockázatát, aminek hátterében, legalábbis részben, a Htc-emelő hatásukat vetették fel. Az EMPA-REG OUTCOME post-hoc analízisben az empagliflozin mellett megemelkedett Htc-értéket 52%-ban hozták összefüggésbe a kedvező CV hatással.¹⁰

Az SGLT-2-gátlók mellett észlelt tartós Htc-emelkedés hátterében számos tényező játszhat szerepet. Mindenekelőtt a diurézis fokozódása és következményes hemokoncentráció önmagában ezt nem magyarázza, mivel a vizelet mennyisége az SGLT-2-gátló-kezelés bevezetését követő egy héten belül az eredeti szintre esik vissza, továbbá a potensebb vízhajtók (pl. kacsdiuretikumok) alkalmazásakor nem írtak le Htc-emelkedést.⁵ A Hb-koncentrációk hosszan tartó, egy hónapon túli növekedése pedig arra utalhat, hogy inkább az eritropoézis stimulálása és nem a hemokoncentráció hatása érvényesül.

Az SGLT-2-gátlók szelektíven gátolják a vese proximális tubuláris sejteiben lévő SGLT-2-t, ezért 2-es típusú diabetesben a fokozott mértékben működő, megnövekedett

energiaigényű enzim aktivitása lecsökken, oxigénigénye mérséklődik, így a tubulusok oxigénellátottsága javul. A szöveti oxigénszint emelkedésének köszönhetően a korábban hipoxiás környezetben miofibroblasztokká alakult sejtek ismételten EPO-termelő sejtekké alakulhatnak, ezáltal megnövekszik az EPO mennyisége, ami végső soron fokozott VVT-képzést eredményez.¹⁴ A hipoxia csökkentésével az SGLT-2-gátlók hozzájárulhatnak a veseremodelling csökkentéséhez is.

Hiperglikémiás milióben a vese proximális tubulusainak hámsejtjei fokozott mennyiségben termelnek proinflammatorikus mediátorokat. A TNF- α (tumornekrózisfaktor- α) és az interleukin-1 szupprimálja az EPO génexpresszióját, az interleukin-6 az EPO-termelést csökkenti a vesében.¹⁵ SGLT-2-gátló hatására lokálisan a filtrált glükóz intratubulárisan marad, így a hiperglikémia mérséklődik, ami a gyulladáshoz csökken a termelődéséhez, végső soron az EPO fokozott génexpressziójához vezethet.

Ezzel összhangban áll az, hogy az SGLT-2-gátló-kezelés mellett eleinte az EPO szintjének emelkedése figyelhető meg, ami a kezelés kezdete után 2-4 héten belül éri el a csúcst.¹⁶ Az EPO azonban hipoxia hatására termelődik, így a javuló oxigenizáltság a vesében a későbbiekben már nem lehet az oka a megnövekedett Htc-szintnek.

Az SGLT-2-gátló-kezelés hatására a szervezetben mérséklődik a hiperglikémia, csökken a glükotoxicitás, ez csökkenti a szubklinikus gyulladást, ami az EPO-rezisztencia csökkenését okozhatja.^{5,6} Véleményünk szerint a Htc-emelkedés nem közvetlen oka az SGLT-2-gátlók szív- és vesevédő hatásának, hanem csupán annak a jele, hogy az SGLT-2-gátló-kezelés csökkenti a hormonális rezisztenciát, és a javuló inzulin- és EPO-érzékenységből fakadóan hatékonyabb VVT-képzés jöhet létre.^{5,6}

A dapagliflozinnal kapcsolatban írták le, hogy csökkenti a keringő hepcidin szintjét.¹⁷ A hepcidin egy proinflammatorikus fehérje, mely a vékonybélsejtek bazolaterális membránján található ferroportin membránfehérjéhez kötődve gátolja a vas bejutását a szervezetbe. A vas azonban létfontosságú elem az eritropoézis biztosításához is, így alacsony szintje esetén a VVT-képzés is csökken. Napi 10 mg-os dapagliflozinkezelés hatására, 12 héttel a vizsgálat indítását követően szignifikánsan nőtt az átlagos Hb-koncentráció (13,2 g/l-ről 13,8 g/l-re, $p < 0,05$) és

az átlagos Htc-érték (40,2%-ról 41,9%-ra), míg a kontrollcsoportban nem változtak a hematológiai paraméterek.¹⁷

Az SGLT-2-gátlók alkalmazása előnyös lehet anaemiában, amely korai és gyakori szövődményként jelentkezik cukorbetegekben, különösen egyidejű veseérintettség esetén. A dapagliflozinkezelés a Hb-szint fokozatos emelkedését okozta anaemiás 2-es típusú cukorbetegekben, ami a 4. héttől volt megfigyelhető és mindvégig fennmaradt a 24 hetes követés során. A dapagliflozin az anaemiás cukorbeteg 52%-ában hatásosan korrigálta az anaemiát a placebohoz (26%) képest, továbbá az újonnan kialakuló anaemia is kevesebb (2,3%) volt a dapagliflozinnal kezelt betegekben a placeboval kezelt betegekhez (6,5%) képest.¹⁸

Ugyanakkor a Htc túlzott emelkedése, a hemokoncentráció a vérviszkozitás jelentősebb növelésén keresztül már hátrányos következményekkel is járhat. Egyrészt nő a redukált Hb koncentrációja, romlik a gázcsere, klinikailag a betegek csökkent terhelhetőségében, fáradtságban nyilvánulhat meg. Másrészt a vér megnövekedett viszkozitása és a lassult keringési sebesség miatt a vénás és artériás trombólizishajlam fokozódik, így megnő a mélyvénás trombólizis, valamint az ischaemiás stroke kockázata.¹⁹

Betegünknel hasonló szövődmény nem lépett fel. Megjegyzendő, hogy az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a Htc-emelkedés ellenére sem nőtt a stroke kockázata.¹⁰

Összefoglalva, az SGLT-2-gátló-kezelés bevezetését követően a Hb és a Htc tartós emelkedésére kell számítani, aminek hátterében a kezdeti hemokoncentráción túlmelegedően a fokozódó eritropoézis játszik szerepet. A bemutatott beteg esetében a polyglobulia olyan mértékű volt, amely már jelentős CV szövődményeket okozhatott volna, így biztonságossági szempontokat figyelembe véve az SGLT-2-gátló-kezelés elhagyása mellett döntöttünk. Az SGLT-2-gátlók adása előnyös lehet anaemiás 2-es típusú cukorbeteg kezelésében, ugyanakkor az eleve polyglobuliás vagy arra hajlamosító társbetegségekben (pl. COPD, OSAS, mieloproliferatív betegség) szenvedő betegekben az adásuk megfelelő körültekintést igényel. Szükségessé válhat a hematológiai paraméterek rendszeres követése, hiszen betegünk esetében is progresszív hemokoncentrációt figyelhettünk meg a kezelés előrehaladtával. Az SGLT-2-gátló-kezelés elhagyását követően, rövid időn belül fellépő Hb- és Htc-csökkenés a polyglobulia reverzibilitását bizonyítja.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease); **CV:** szív- és érrendszeri (cardiovascular); **EPO:** eritropoetin; **Hb:** hemoglobin; **Htc:** hematokrit; **JAK/STAT:** Janus-tirozinkináz/jelátvivő és transzkripciót aktiváló faktor (Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription); **NHE:** nátrium-hidrogén cserélő (sodium-hydrogen exchanger); **OSAS:** obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **TNF- α :** tumornekrózisfaktor-alfa; **VVT:** vörösvértest

IRODALOMJEGYZÉK

- Jermendy Gy: SGLT-2-gátlók – diabetológián túlmutató előnyökkel rendelkező antihyperglykaemiás szerek. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51(1): 39-48. doi:10.26430/CHUNGARICA.2021.51.1.39
- Verma S, McMurray JJV: SGLT-2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4670-7
- Thomas MC, Cherney DZI: The actions of SGLT-2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2098-2107. doi:10.1007/s00125-018-4669-0
- van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, et al.: SGLT-2 inhibition in the diabetic kidney – from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(4): 700-710. doi:10.2215/CJN.06080616
- Molnár GA, Sélley E, Wittmann I: SGLT-2-gátló kezelés diabéteses és nem diabéteses vesebetegségben. *Diabetologia Hungarica* 2021; 29(3): 151-160. doi:10.24121/dh.2021.14
- Wittmann I: The common single cause of chronic multi-hormonal resistance in oxidative stress. *Antioxidants (Basel)* 2022; 12(1): 75. doi:10.3390/antiox12010075
- Filippatos TD, Liontos A, Papakitsou I, et al.: SGLT-2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med* 2019; 131(2): 82-88. doi:10.1080/00325481.2019.1581971
- Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al.: Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(12): 713-720. doi:10.1089/dia.2019.0212

9. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al.: Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019; 140(21): 1693-1702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
10. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al.: How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2): 356-363. doi:10.2337/dc17-1096
11. Cuthbert D, Stein BL: Polycythemia vera-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *J Blood Med* 2019; 18; 10: 359-371. doi:10.2147/JBM.S189922
12. Haider MZ, Anwer F: Secondary polycythemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32965904
13. Guidet B, Offenstadt G, Boffa G, et al.: Polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease. A study of serum and urine erythropoietin and medullary erythroid progenitors. *Chest* 1987; 92(5): 867-870. doi:10.1378/chest.92.5.867
14. Sano M, Goto S: Possible Mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation* 2019; 139(17): 1985-1987. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
15. Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, et al.: Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes. *Am J Nephrol* 2020; 51(5): 349-356. doi:10.1159/000507272
16. Heerspink LHJ, de Zeeuw D, Wie L, et al.: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(9): 853-862. doi:10.1111/dom.12127
17. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al.: Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): dgaa057. doi:10.1210/clinem/dgaa057
18. Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, et al.: Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020; 34(12): 107729. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107729
19. Nadeem O, Gui J, Ornstein DL: Prevalence of venous thromboembolism in patients with secondary polycythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19(4): 363-366. doi:10.1177/1076029612460425