

Glifloziny v léčbě diabetu a jeho komplikací

Petr Žák^{1,2}, Karolína Kvíčalová^{1,2}, Eliška Ambrožová^{1,2}

¹2. interní klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Diabetologické centrum 2. interní kliniky, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Léková skupina gliflozinů (SGLT-2 inh.) byla v počátcích svého klinického využití představena jako antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemie. Až následně nám výsledky randomizovaných klinických studií ukázaly, že rozsah jejich účinku je mnohem širší, s potvrzeným přínosem pro snížení kardiovaskulární morbidity, mortality i jejich nefroprotektivním potenciálem. Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) je nejčastěji uváděným fenotypem selhání u diabetu 2. typu (DM2). Toto onemocnění je však často poddiagnostikované i nedostatečně léčené, a to navzdory prokázané účinnosti SGLT-2 inh. v léčbě HFpEF. V současnosti tak SGLT-2 inh. patří k základním pilířům léčby nejen diabetu, ale i srdečního selhání a diabetického onemocnění ledvin. V léčbě diabetu jejich účinek významně přesahuje kontrolu glykemie, zahrnuje i modulaci metabolismu nebo snížení oxidačního stresu. V recentních experimentálních pracích byl prezentován možný účinek SGLT-2 inh. na diabetickou retinopatii a neuropatii, pozoruhodná jsou data sledující možné ovlivnění progresu neurodegenerativních onemocnění. Jistě bude ještě třeba doplnění klinických studií na větší patientské populaci, ale možná se v budoucnu dočkáme dalšího rozšíření indikací pro léčbu SGLT-2 inh.

Klíčová slova: SGLT-2 inh., HFpEF, CKD, retinopatie, neuropatie.

Gliflozins in the treatment of diabetes and its complications

The drug group gliflozins (SGLT-2 inh.) was introduced at the beginning of its clinical use as antidiabetic drugs with a low risk of hypoglycemia. Only later did the results of randomized clinical trials show us that the scope of their effect is much broader, with a confirmed benefit for reducing cardiovascular morbidity, mortality and their nephroprotective potential. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is the most frequently reported failure phenotype in type 2 DM. However, this disease is often underdiagnosed and inadequately treated, despite the proven effectiveness of SGLT-2 inh. in the treatment of HFpEF. Currently, SGLT-2 inh. are among the basic pillars of the treatment not only of diabetes, but also of heart failure and diabetic kidney disease. In the treatment of diabetes, their effect significantly exceeds the control of glycemia, also includes the modulation of metabolism or the reduction of oxidative stress. In recent experimental studies, the possible effect of SGLT-2 inh. on diabetic retinopathy and neuropathy, the data monitoring the possible influence on the progression of neurodegenerative diseases are remarkable. Of course, clinical studies on a larger patient population will still be needed, but perhaps in the future we will see a further expansion of indications for the treatment of SGLT-2 inh.

Key words: SGLT-2 inh., HFpEF, CKD, retinopathy, neuropathy.

Circulus vitiosus – inzulinová rezistence, zánět, oxidační stres

Kardiometabolický syndrom (CMS) vzniká v důsledku dysfunkce tukové tkáně, význam-

ného zvýšení masy tukové tkáně, nebo spíše kombinací obojího. Dysfunkce tukové tkáně je charakterizována aktivací patologických metabolických drah, rozvojem inzulinové rezis-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: Klin Farmakol Farm. 2026;40(3):153-157

<https://doi.org/10.36290/far.2026.023>

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2026

Článek přijat k tisku: 1. 6. 2026

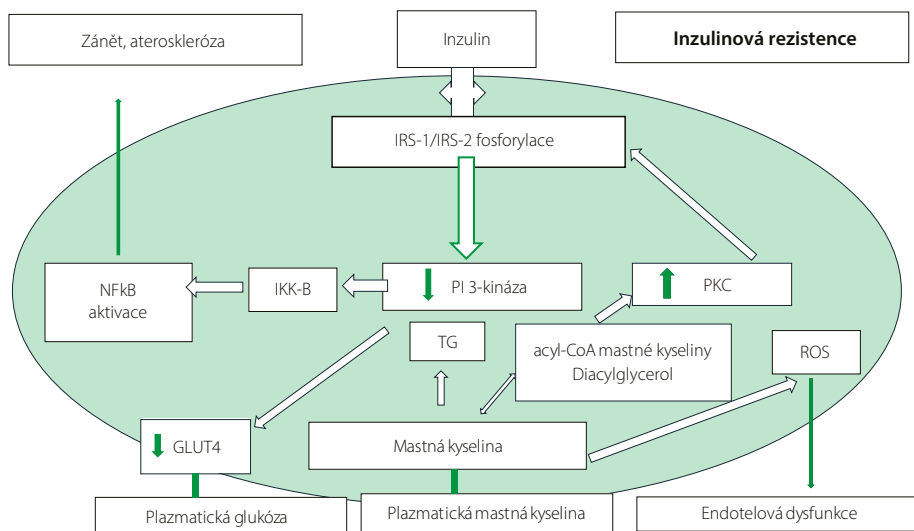
MUDr. Petr Žák, Ph.D.

petr.zak@fnusa.cz

tence a často nerovnováhou mezi inzulínovou sekrecí a progredující inzulínovou rezistencí. Inzulínová rezistence je považována za hlavní mechanismus odpovědný za metabolické abnormality přítomné u CMS. V kosterním svalu zahrnuje buněčný mechanismus odpovědný za inzulínovou rezistenci navozenou volnými mastnými kyselinami změny v intracelulární inzulínové signalizaci a zhoršené inzulinem zprostředkované vychytávání glukózy. Zvýšení koncentrace volných mastných kyselin v plazmě vede k výraznému nárůstu intracelulárních metabolitů mastných kyselin ve svalové buňce. Tyto metabolity jsou silnými alosterickými aktivátory proteinkinázy C (PKC), což je serin/threoninová kináza, která fosforyluje serinové a threoninové zbytky substrátu inzulínového receptoru 1 (IRS-1). Tímto mechanismem je narušena schopnost inzulinu aktivovat fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K) a dochází ke snížení translokace glukózového transportéru GLUT4 z cytoplazmy do buněčné membrány, která je nezbytná pro transport glukózy do buňky (Obr. 1).

Bylo prokázáno, že porucha mitochondriální funkce v kosterním svalu je přítomna u osob s inzulínovou rezistencí a u jedinců se zvýšeným rizikem vzniku diabetu 2. typu (DM2) (1, 2). Přítomné metabolické abnormality u CMS jsou významnými rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění. Srdeční selhání je častou komorbiditou u pacientů s DM2, přičemž srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) představuje u DM2 nejčastější fenotyp. Jedná se o vysoce rizikový a progredující stav, přesto je HFpEF často v klinické praxi poddiagnostikováno, mimo jiné kvůli limitacím měřených hodnot natriuretických peptidů u obézních pacientů. Zároveň je nedostatečně léčeno, navzdory důkazům podporujícím použití inhibitorů SGLT-2 inh. v léčbě HFpEF. Vývoj biomarkerů nezávislých na tělesné hmotnosti spolu s včasným zahájením léčby založené na důkazech je zásadní pro časnou diagnostiku a zlepšení výsledků léčby srdečního selhání u této vysoce rizikové populace (3). Zde se nám „circulus vitiosus“ interakce patologických metabolických drah uzavírá, u našich pacientů se nejedná o pouhou kombinaci několika onemocnění, ale tato onemocnění se vzájemně potencují. Léková skupina SGLT-2 inh. má komplexní hemody-

Obr. 1. Možné buněčné mechanismy inzulínové rezistence navozené mastnými kyselinami. Převzato a upraveno podle Shulman G (2)



IRS – substrát inzulínového receptoru, PI 3-kináza – fosfatidylinositol-3-kináza, PKC – proteinkináza C, TG – triglyceridy, ROS – reaktivní formy kyslíku, IKK-β – I-kappa B kináza β, NFκB – nukleární faktor kappa B, GLUT4 – inzulinem regulovaný glukózový transportér typu 4

namické a metabolické účinky, recentně publikované práce prokázaly příznivý vliv léčby SGLT-2 inh. na endoteliální funkci. V prevenci a léčbě diabetické retinopatie (DR) jistě zůstane nadále dominantním požadavek na dosažení cílových hodnot glykemie, krevního tlaku a dyslipidemie. Nezastupitelný bude v klinické praxi jistě efekt anti-VEGF terapie či laserové fotokoagulace. Recentně byla publikována pozoruhodná experimentální práce, kdy léčba empagliflozinem vedla k přeprogramování katabolismu aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCAA) s výsledným snížením oxidačního stresu, apoptózy a vaskulární angiogeneze na zvířecím modelu DR (4). Dnešní farmakologické možnosti léčby diabetické retinopatie zůstávají stále omezené. Pokud experimentální práce na zvířecích modelech prokázaly možné přínosy pro SGLT-2 inh. v léčbě DR, je vhodné věnovat danému tématu pozornost. Zejména pokud vezmeme na zřetel, jak pokročilá DR významně snižuje kvalitu života pacientů s diabetem.

SGLT-2 inh., antidiabetika, která rozvinula svoji původní indikaci

Zpočátku byly SGLT-2 inh. vyvinuty jako léčiva snižující hladinu glukózy u DM2. Jejich primárním mechanismem je inhibice sodíko-glukózového kotransportéru 2 v proximálních tubulech ledvin a zvýšené vylučování glukózy do moče. Neočekávané výsledky studií, jako byla studie Empagliflozin Cardiovascular

Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose (EMPA-REG), kde byly prokázány kardiální a renální přínosy SGLT-2 inh., vedly k výraznému nárůstu zájmu o možné další terapeutické využití této skupiny (5). Následně provedené studie a metaanalýzy získaných dat prokázaly protektivní účinky u srdečního selhání se sníženou i zachovalou ejekční frakcí, ale také renální protektivní účinky u pacientů bez diabetu, což ukázalo na další mechanismy účinku přesahující pouhé snížení hladiny glukózy.

Renoprotektivní účinky spojené s léčbou SGLT-2 inh.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) se stalo jednou z nejvýznamnějších příčin mortality a morbidit v 21. století. Částečně i kvůli nárůstu rizikových faktorů, jako je obezita a diabetes mellitus, se zvyšuje i počet pacientů postižených CKD, kdy prevalence celosvětově byla odhadem 843,6 milionů. Novější studie provedla komplexní systematický přehled a metaanalýzu 100 studií zahrnujících 6 908 440 pacientů a uváděla globální prevalenci 13,4 % pro stadia CKD 1–5 a 10,6 % pro stadia CKD 3–5. U pacientů s diabetickým onemocněním ledvin a zvýšenou albuminurií velké placebem kontrolované studie prokázaly, že nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru finerenon, inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) a SGLT-2 inh. významně snižují riziko progresu do stadia selhání ledvin. Ačkoli

existují geografické rozdíly, celosvětově má většina pacientů s chronickým onemocněním ledvin nízkou míru albuminurie a nemá diabetes (6, 7). Efekt inhibice SGLT-2 inh. na progresi onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve studii EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin) (8) byl kvantitativně podobný tomu, který byl zaznamenán ve dvou dalších velkých placebem kontrolovaných studiích s dapagliflozinem a kanagliflozinem. Ale s jedním významným rozdílem, ve studii EMPA-KIDNEY bylo zařazeno 48,3 % pacientů s poměrem albumin/kreatinin v moči nižším než 300 a chronické onemocnění ledvin u nich progredovalo pomaleji než u pacientů s poměrem albumin/kreatinin v moči 300 a vyšším. Účinek empagliflozinu byl v této studii prokázán bez ohledu na přítomnost diabetu, v širokém rozmezí hodnot eGFR, až přibližně do 20 ml/min/1,73 m². Studie prokázala, že léčba empagliflozinem vedla ke snížení rizika progresi onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 28 %. Pokud se podíváme na výsledky studie CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), nalézáme, že nebyli zařazeni pacienti s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² a poměr albumin/kreatinin v moči byl požadován nejméně 300 (9). Ve studii DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease), byl v zařazovacích kritériích poměr albumin/kreatinin v moči alespoň 200 a eGFR v rozmezí 25 až 75 ml/min/1,73 m² (10). Získaná data z uvedených studií byla zohledněna v současných doporučeních ADA Standards of Care 2026, kde SGLT-2 inh. jsou doporučeny u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin při eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² jako nefro- a kardioprotektivní léčba, nezávisle na kontrole glykemie (11–14).

Interakce prozánětlivých metabolických drah

Patofyziologie CKD u diabetu je značně komplexní. Zahrnuje vzájemné interakce metabolických poruch, hemodynamických změn, progresi zánětu a fibrózy. Obezita, zejména viscerální adiposita, je úzce spojena s inzulinovou rezistencí, dyslipidemií a hypertenzí. Je považována za stav chronického

zánětu se zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů, jako jsou tumor necrosis factor- α (TNF- α) a interleukin (IL)-6 (11). Zvýšená produkce uvedených cytokinů je považována za průkaz dysfunkce tukové tkáně. Dysfunkce tukové tkáně vede ke zvýšení cévního tonu, k nadměrné aktivitě sympatického nervového systému i systému renin-angiotenzin-aldosteron. Zvýšená produkce aldosteronu a upregulace mineralokortikoidních receptorů (MR) přispívají k progresi zánětu a fibrózy. Na renální úrovni vysoké hladiny glukagonu a aminokyselin snižují rezistenci aferentní arterioly (vazodilatace) a zvyšují glomerulární perfuzi, zatímco zvýšená produkce angiotenzinu II a endotelinu-1 zvyšuje rezistenci eferentní arterioly. Při přetrvávající hyperglykemii dochází ke zvýšenému vychytávání glukózy a chloridu sodného v proximálním tubulu, což snižuje dodávku solutů k macula densa. Tím dochází k inhibici tubuloglomerulární zpětné vazby a ke zvýšení hyperperfuze. Tato nerovnováha v cévním tonu a perfuzi glomerulů vede ke zvýšení intraglomerulárního tlaku a hyperfiltraci (12).

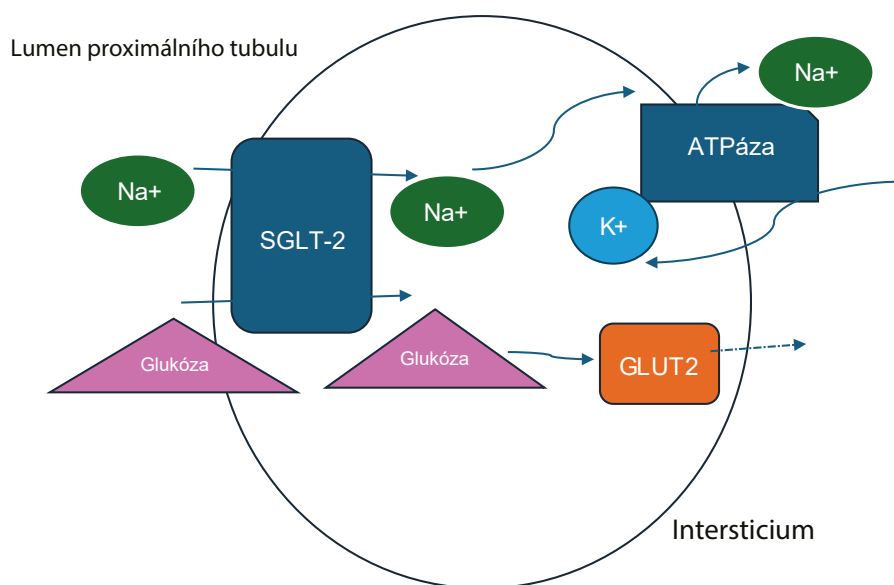
Jakými mechanismy jsou schopny SGLT-2 inh. do procesu zasáhnout?

Protein SGLT-2 je zodpovědný za kotransport sodíku a glukózy v proximálních tubulech ledvin. Hlavním místem účinku inhibi-

torů SGLT-2 je lumenální membrána buněk proximálního tubulu. Inhibitory se vážou na transportér SGLT-2 a blokují zpětné vstřebávání glukózy a sodíku. V důsledku toho zůstává glukóza v renálním tubulu, je vylučována z organismu a dochází ke snížení koncentrace glukózy v krvi (Obr. 2).

Glomerulární hyperfiltrace je považována za časný příznak diabetického onemocnění ledvin. SGLT-2 inh. zvyšují množství glukózy vylučované močí tím, že blokují schopnost proteinu SGLT-2 v proximálních tubulech reabsorbovat glukózu. Tento proces vede k natriuríze a osmotické diuréze, což následně snižuje glomerulární hyperfiltraci. Dalším významným klinickým efektem SGLT-2 inh. je snížení albuminurie. Zvýšený intraglomerulární tlak je příčinou porušení glomerulární filtrační bariéry, což vede ke zvýšené permeabilitě pro albumin a další proteiny. SGLT-2 inh. přispívají k normalizaci glomerulárního tlaku snížením glomerulární hyperfiltrace a normalizace intraglomerulárního tlaku pomáhá snížit únik albuminu do moče. Dalším stavem spojeným se zvýšenou vaskulární permeabilitou a albuminurií je endoteliální dysfunkce (7). Bylo prokázáno, že SGLT-2 inh. zlepšují endoteliální funkci, což následně vede ke snížení albuminurie, mají protizánětlivé účinky, mohou inhibovat produkci prozánětlivých chemokinů a cytokinů, jako je interleukin-1 a interleukin-6, snižují zánětlivou odpověď

Obr. 2. Transport sodíku a glukózy v proximálním tubulu. Převzato a upraveno podle Gajewska A (7)



SGLT-2 – sodíko-glukózový kotransportér 2, GLUT2 – glukózový transportér 2, ATPáza – sodno-draselná adenosin-trifosfatáza

v ledvinách tím, že tlumí různé zánětlivé signální dráhy. Za prvé, indukují aktivaci AMPK, klíčového regulátoru buněčného energetického metabolismu, který následně inhibuje dráhy NF- κ B a MAPK, a tím snižuje syntézu zánětlivých mediátorů. Za druhé, SGLT-2 inh. zvyšují expresi SIRT1, NAD⁺-dependentní deacetylázy známé svými protizánětlivými účinky, která dále tlumí zánět inhibicí aktivity NF- κ B. Dále tyto inhibitory indukují expresi PGC-1 α , klíčového regulátoru oxidativního metabolismu a mitochondriální biogeneze, což vede ke zlepšení mitochondriální funkce, snížení oxidačního stresu a zmírnění zánětu (13, 15, 16). Kombinace snížení glykemie, intra-glomerulárního tlaku, albuminurie, společně s atenuací prozánětlivých drah představuje pozoruhodnou kombinaci protektivních účinků zprostředkovaných různými mechanismy.

Možné přínosy SGLT-2 inh. v léčbě diabetické retinopatie

Diabetická retinopatie zůstává celosvětově jednou z hlavních příčin zrakového postižení u dospělých v produktivním věku. DR je mikrovaskulární komplikací diabetu, její globální dopad narůstá se zvyšující se prevalencí diabetu. Nejvýznamnějším faktorem pro rozvoj DR je dlouhodobá expozice vysoké glykemií. Při dlouhotrvající hyperglykemii dochází k porušení hemato-retinální bariéry (BRB) se zvýšenou permeabilitou a neovaskularizací. V časném stadiu DR jsou retinální tkáň a buňky vystaveny chronickému hyperglykemickému stresu, což vede k poškození retinální vaskulární struktury, včetně apoptózy buněk sítnice a narušení těsných spojů, doprovázeného zvýšenou mikrovaskulární permeabilitou a kapilární okluzí (17, 18, 19). Na zvířecích modelech byly prokázány protektivní účinky SGLT-2 inh. empagliflozinu u DR, které byly dány více faktory: kontrolou glykemie, snížením oxidačního stresu a protekcí proteinů těsných spojů (18). Při léčbě empagliflozinem dochází k potlačení rapamycinové signální dráhy (mTOR), v citované studii v době 4, 8 a 12 týdnů došlo k dramatické inhibici zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-6, VEGFA a VCAM. Je zajímavé, že po 12 týdnech léčby zvířecí modely db/db+ léčené vyšší dávkou empagliflozinu vykazovaly lepší schopnost potlačit aktivaci cytokinů TNF- α , IL-6, VEGFA

a VCAM-1 ve srovnání se skupinou db/db+ léčených nižší dávkou empagliflozinu. Tato experimentální studie podporuje hypotézu protektivního účinku empagliflozinu v prevenci progresu DR. V této studii byla odhalena role empagliflozinu v přeprogramování katabolismu větvených aminokyselin (BCAA) s výsledným snížením oxidačního stresu, apoptózy a vaskulární angiogeneze u diabetické retinopatie (4). Experimentální data nám tedy ukazují na další možné účinky iniciace léčby SGLT-2 inh., kdy tato léková skupina možná kromě svých již prokázaných přínosů v léčbě diabetu a kardiorenální protekci by mohla také příznivě ovlivnit progresi DR.

Možné přínosy SGLT-2 inh. v léčbě neurodegenerativních onemocnění a diabetické neuropatie

Nedávné studie naznačují, že SGLT-2 inh. mohou procházet hematoencefalickou bariérou a ovlivňovat funkce centrálního nervového systému, což potenciálně ukazuje na jejich neuroprotektivní přínos. U tauopatií – poruch charakterizovaných abnormální akumulací hyperfosforylovaného tau proteinu, včetně Alzheimerovy choroby (AD), mohou SGLT-2 inh. zmírňovat oxidační stres a metabolickou dysfunkci. Podobně u synukleinopatií, jako je Parkinsonova choroba a mnohočetná systémová atrofie, charakterizovaná agregací alfa-synukleinu, mohou SGLT-2 inh. ovlivňovat mitochondriální funkci, aktivaci gliových buněk a zánětlivé kaskády. Víme, že SGLT-2 inh. zvyšují množství cirkulujících ketolátů, jako je β -hydroxybutyrát, které mohou sloužit jako účinný alternativní zdroj energie pro neurony, což potenciálně zlepšuje mitochondriální funkci a kognitivní výkon. SGLT-2 inh. také snižují hladinu prozánětlivých cytokinů (např. IL-6, TNF- α) a inhibují aktivaci mikroglií a astrocytů, které jsou považovány za klíčové mediátory neurozánětu. V experimentálních modelech AD byla léčba SGLT-2 inh. spojována se sníženou tvorbou amyloidních plaků a zlepšením synaptické funkce (20). Tato léčiva se tak jeví jako slibné modulatory neurodegenerativních procesů, ale k potvrzení jejich terapeutického významu jsou zapotřebí rozsáhlejší klinické studie s kognitivními cílovými parametry.

Studie The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) prokázala, že intenzivní kontrola glykemie snižuje riziko rozvoje diabetické periferní i autonomní neuropatie (21). Nejčastějším typem je distální symetrická polyneuropatie (DSPN), což je typ difuzní diabetické periferní neuropatie (DPN), který představuje přibližně 75 % všech případů diabetické neuropatie (DN). Patofyziologické mechanismy zapojené do etiopatogeneze DN jsou komplexní, ale hlavní roli hraje perzistující hyperglykemie, porucha inzulinové signalizace, inzulinová rezistence a dyslipidemie. Tyto faktory působí na neurony, gliové buňky a vaskulární endoteliální buňky prostřednictvím rozmanitých signálních drah, což vede k poškození DNA, mitochondrií a endoplazmatického retikula, což nakonec vede k apoptóze a ztrátě neurotrofických signálů. Možné neuroprotektivní účinky SGLT-2 inh. jsou pravděpodobně multifaktoriální. Snížením oxidativního stresu, systémového zánětu a metabolické dysregulace mohou tato léčiva působit proti klíčovým mechanismům podílejícím se na rozvoji diabetické periferní neuropatie (22, 23). Zajímavá byla nedávno publikovaná práce El-Haggara a kol., která se zabývala efektem léčby empagliflozinem na diabetickou neuropatii u pacientů s DM2, kteří dosud nebyli léčeni SGLT-2 inh. V této studii byla účinnost empagliflozinu jako neuroprotektivního agens u pacientů s DM2 a DPN hodnocena pomocí elektrofyziologických vyšetření. Po třech měsících léčby elektrofyziologické studie prokázaly signifikantní zlepšení ve prospěch skupiny léčené empagliflozinem ve srovnání s kontrolní skupinou, a to jak v senzitivních složkách, tak v motorické složce. Nutno podotknout, že uvedená studie byla prováděna na omezeném množství subjektů a po omezenou dobu sledování. Autoři v diskuzi zmiňují potřebu provedení rozsáhlejších studií na větší populaci k ověření prokázaných souvislostí (24). V práci Adhikari a kol. byla u účastníků s diabetem 2. typu a DPN léčba dapagliflozinem spojena s regenerací malých nervových vláken a zlepšením markerů oxidačního stresu (25). Uvedená experimentální data jsou jistě zajímavá, bude nutné doplnění dalších studií na větších počtech účastníků k potvrzení

daného protektivního účinku SGLT-2 inh. na vznik či progresi diabetické neuropatie.

Shrnutí

SGLT-2 inh. představují skupinu léčiv s pleiotropními účinky významně přesahujícími efekt na samotnou kompenzaci diabetu. Léčba SGLT-2 inh. tak vedle změn v hemodynamice, jako je snížení intraglomerulárního tlaku a obnovení tubuloglomerulární zpětné

vazby, významně ovlivňuje zánětlivé signální dráhy (AMPK, SIRT1, NF- κ B), čímž přispívají k antifibrotickému a cytoprotektivnímu efektu. Uvedené účinky na více úrovních spojené s léčbou touto skupinou léčiv byly ostatně zohledněny v aktuálních doporučeních pro léčbu dle ADA/EASD, kdy SGLT-2 inh. jsou indikovány jako nefro- a kardioprotektivní léčba zcela nezávisle na dosažené kontrole glykemie (14). Recentní data z experimentálních

studií naznačují potenciální protektivní účinek v oblasti diabetické retinopatie a neuropatie i možné přínosy v léčbě neurodegenerativních onemocnění. Budeme muset zřejmě ještě několik let čekat na data získaná dle požadavků Evidence-Based Medicine (EBM), než budeme moci konstatovat, že SGLT-2 inh. mají rozšířeny své indikace. Ale experimentální data nám ukazují, že možnost dalšího rozšíření indikací v budoucnu pro SGLT-2 inh. není nereálná.

LITERATURA

1. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2009;11(12):761-765.
2. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-176.
3. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827-838.
4. Gong Q, Zhang R, Wei F, et al. SGLT2 inhibitor-empagliflozin treatment ameliorates diabetic retinopathy manifestations and exerts protective effects associated with augmenting branched chain amino acids catabolism and transportation in db/db mice. *Biomed Pharmacother*. 2022;152:113222.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
6. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney Int Suppl*. 2022;12:7-11.
7. Gajewska A, Wasiak J, Sapeda N, et al. SGLT2 Inhibitors in Kidney Diseases-A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4959.
8. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127.
9. Verma A, Patel AB, Upadhyay A, et al. CREDENCE: Significant Victory for Diabetic Kidney Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):391-393.
10. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):743-754. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):e10.
11. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019;62:1154-1166.
12. Santulli G, Varzideh F, Forzano I, et al. Functional and Clinical Importance of SGLT2-Inhibitors in Frailty: From the Kidney to the Heart. *Hypertension*. 2023;80:1800-1809.
13. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: The pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60:215-225.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(1 Suppl 1):S6-S12.
15. Gohari S, Ismail-Beigi F, Mahjani M, et al. The effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on blood interleukin-6 concentration: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2023;23:257.
16. Schönberger E, Mihaljević V, Steiner K, et al. Immunomodulatory Effects of SGLT2 Inhibitors – Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Aging. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:6671.
17. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55(9):2401-2411.
18. Villarreal, García-Ramírez M, Corraliza L, et al. Effects of high glucose concentration on the barrier function and the expression of tight junction proteins in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2009;89(6):913-920.
19. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia*. 2018;61(1):29-38.
20. Kostrzewska P, Kuca P, Witek P, et al. SGLT-2 Inhibitors in the Prevention and Progression of Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Neurol Ther*. 2025;14(6):2295-2312.
21. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000-1010.
22. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-534.
23. Vekic J, Zeljkovic A, Maggio V, et al. Innovative Diabetes Therapies and Impact on Peripheral and Autonomic Diabetic Neuropathies: A State-of-the-Art Review. *Diabetes Ther*. 2026;17(3):331-355.
24. El-Haggar SM, Hafez YM, El Sharkawy AM, et al. Effect of empagliflozin in peripheral diabetic neuropathy of patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2024;163(2):53-61.
25. Adhikari U, Gad H, Chatterjee D, et al. Dapagliflozin for Small Nerve Fibre Regeneration in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomised Controlled Study (DINE). *J Peripher Nerv Syst*. 2025;30(1):e70011.