

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 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup> 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- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 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 luminální 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)

