

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 glykémii. Při dlouhotrvající hyperglykémii 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