

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciálně chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Markéta Thořová

Kardioprotektivní účinky inhibitorů sodno-glukózového kotransportéru SGLT2
Cardioprotective effects of sodium-glucose cotransporter SGLT2 inhibitors

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Daniela Horníková, Ph.D.

Praha, 2023

Poděkování

V úvodu bych chtěla poděkovat své školitelce RNDr. Daniele Horníkové, Ph.D. za její ochotu, rady a připomínky při vedení této bakalářské práce. Mé poděkování patří také rodině, kamarádům a příteli, kteří mě nejen při psaní práce, ale také po celou dobu studia podporovali.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů a dalších odborných zdrojů na základě konzultací se svojí školitelkou. Také prohlašuji, že tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Beru na vědomí, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorského zákona v platném znění, zejména skutečnost, že Univerzita Karlova v Praze má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle §60 odst. 1 autorského zákona.

V Praze , dne 11. 12. 2023

Markéta Thořová

Seznam zkratek

Ca²⁺ – vápníkový kation

Cl⁻ – chloridový anion

DM – diabetes mellitus

DM1 – diabetes mellitus 1. typu

DM2 – diabetes mellitus 2. typu

GLUT1 – glukózový transportér 1. typu

GLUT2 – glukózový transportér 2. typu

K⁺ – draselný kation

MAP17 – 17 kDa protein asociovaný s membránou

MK – mastné kyseliny

Na⁺ – sodíkový kation

Na⁺/K⁺ pumpa – sodno-draselná pumpa

NHE – Na⁺/H⁺ výměník

NHE1 – Na⁺/H⁺ výměník 1. typu

NHE3 – Na⁺/H⁺ výměník 3. typu

PKA – proteinkináza A

PKC – proteinkináza C

SGLT – sodno-glukózový kotransportér

SGLT1 – sodno-glukózový kotransportér 1. typu

SGLT2 – sodno-glukózový kotransportér 2. typu

Abstrakt

Kardiovaskulární onemocnění je jednou z nejčastějších příčin úmrtí jak u pacientů bez diabetu, tak u pacientů s diabetem. V dnešní době však existuje velká řada léčiv zaměřených na potíže kardiovaskulárního systému. Jednou z velmi slibných terapií je používání inhibitorů sodno-glukózového kotransportéru druhého typu (SGLT2). Inhibitory SGLT2 se staly předmětem širokého zájmu v oblasti léčby diabetu 2. typu díky své schopnosti snižovat hladinu glukózy v krvi nezávisle na působení inzulinu. Nicméně, vedle jejich hlavního účinku na kontrolu glykémie se objevují stále jasnější důkazy o jejich příznivých účincích na kardiovaskulární systém, které jsou nad rámec jejich hypoglykemických efektů. Tyto léky snižují hyperglykémii, vysoký krevní tlak a zlepšují diabetickou retinopatii prostřednictvím mnoha mechanismů, z nichž mnohé ještě nejsou zcela objasněny. Hlavní důraz se klade na zjišťování mechanismů, skrze které tyto léky ovlivňují srdce a cévy, ať už prostřednictvím redukce krevního tlaku, ovlivnění srdečních buněk nebo zlepšení metabolických procesů.

Klíčová slova: SGLT2, inhibitory SGLT2, kardioprotektivní účinek, diabetes mellitus, srdce

Abstract

Cardiovascular diseases are one of the most common causes of death in both non-diabetic and diabetic patients. Nowadays, a large number of drugs target cardiovascular problems. One of the very promising therapies is the use of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors. SGLT2 inhibitors have gained a wide interest in the treatment of type 2 diabetes (DM2) due to their ability to lower blood glucose levels independently of insulin action. However, in addition to their main effect on glycemic control, there is increasing evidence of their beneficial effects on the cardiovascular system beyond their hypoglycaemic effects. These drugs reduce hyperglycemia, hypertension, and improve diabetic retinopathy through multiple mechanisms, many of which have not been fully explained. The main focus has been on identifying the mechanisms through which these drugs affect the heart and blood vessels, whether by reducing blood pressure, affecting cardiac cells, or improving metabolic processes in blood vessels.

Key words: SGLT2, inhibitors of SGLT2, cardioprotective effect, diabetes mellitus, heart

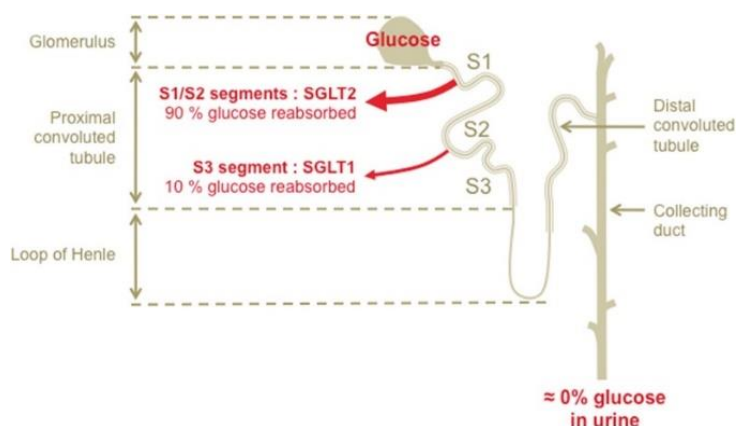
Obsah

1	Úvod.....	1
2	Struktura a funkce SGLT2 kotransportérů	3
2.1	Struktura SGLT2 kotransportérů	3
2.2	Funkční vlastnosti a mechanismus SGLT2 kotransportérů	5
2.3	Regulace SGLT2 kotransportérů	6
3	Inhibitory kotransportérů SGLT2.....	7
3.1	Mechanismus inhibitorů kotransportérů SGLT2	8
3.2	Používané inhibitory kotransportérů SGLT2	8
3.2.1	Empagliflozin	9
3.2.2	Kanagliflozin	10
3.2.3	Dapagliflozin.....	10
3.3	Kardioprotektivní účinky inhibitorů kotransportérů SGLT2.....	11
3.3.1	Komorová zátěž.....	13
3.3.2	Srdeční metabolismus a bioenergetika	14
3.3.3	Přímé účinky na iontovou homeostázu myokardu	15
3.3.4	Srdeční fibróza	16
3.3.5	Adipokiny.....	16
3.3.6	Další potenciální mechanismy.....	17
3.4	Nežádoucí účinky inhibitorů kotransportérů SGLT2.....	18
3.4.1	Diabetická ketoacidóza	19
3.4.2	Infekce urogenitálního traktu a močových cest.....	19
4	Závěr	21
5	Reference	23

1 Úvod

Glukóza je jednou z hlavních živin, která je transportována oběhovým systémem. Její koncentrace je přísně regulována a v plazmě je udržována v rozmezí mezi 4-10 mmol/l. U zdravých dospělých jedinců ledviny přefiltrují 160-180 g glukózy denně. Glukóza se nachází v moči pouze tehdy, když je dosaženo maximální saturační kapacity transportérů resorbujících glukózu, tedy když koncentrace glukózy v plazmě překročí koncentraci přibližně 11,0 mmol/l (Ghezzi et al., 2018). Hlavní funkcí glukózy je zabezpečit dostatečné množství energie pro životně důležité orgány, mezi které patří hlavně mozek a srdce. Aby bylo zabráněno nechtěným ztrátám glukózy močí, je glukóza zpětně resorbována pomocí speciálních sodno-glukózových kotransportérů (SGLT), které se vyskytují v ledvinách ve dvou izoformách, SGLT1 a SGLT2. Oba tyto kotransportéry se nacházejí v oblasti apikální membrány ledvinných proximálních tubulů a lze je najít ve všech bakteriálních a živočišných taxonech. SGLT1 je schopen zpětně reabsorbovat pouze 10 % z celkového množství glukózy v glomerulárním filtrátu, zatímco vysokotransportní SGLT2 kotransportéry jsou schopny zpětně reabsorbovat až 90 % (viz obr. 1) (Kanai et al., 1994).

Po reabsorpci přes apikální membránu je glukóza transportována přes membránu bazolaterální glukózovým transportérem 2. typu (GLUT2) v časném proximálním tubulu (viz obr. 4), a také pomocí glukózového transportéru 1. typu (GLUT1) v dalších částech proximálního tubulu (Wood & Trayhurn, 2003). Kromě vstřebávání glukózy v ledvinách, je SGLT zodpovědný také za aktivní vstřebávání glukózy a galaktózy ve střevě (Han et al., 2022).



Obrázek 1 - reabsorpce glukózy ledvinami u zdravého dospělého (Faillie, 2017).

Inhibice SGLT2 zvyšuje glukózu v moči, čímž snižuje vysokou hladinu glukózy v plazmě, která je pro organismus toxická. Účinná kontrola glukózy v krvi je například u diabetických pacientů životně důležitá pro zmírnění progresu základní metabolické dysfunkce a ke snížení rizika komplikací včetně nefropatie a kardiovaskulárních onemocnění. Díky schopnosti kontrolovat množství glukózy, je na SGLT2 v dnešní době zaměřeno množství léčiv využívaných právě při léčbě diabetes mellitus (DM) (Kanai et al., 1994). DM je chronické onemocnění, při kterém dochází k neschopnosti těla buď produkovat dostatek inzulínu, anebo účinně produkováný inzulín využívat. Tento hormon slouží v těle ke kontrole množství glukózy v krvi (Alberti & Zimmet, 1998). Nekontrolovatelné a trvalé zvýšení hladiny glukózy v krvi může vést k vážnému poškození životně důležitých orgánů jako jsou srdce, ledviny, krevní cévy, oči, nervy či k rozvinutí velké škály možných chorob. Mezi nejčastější taková onemocnění patří ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda, nefropatie, neuropatie či retinopatie (Candrilli et al., 2007) a také několikanásobně vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění (Stamler et al., 1993). Mezi dnes používaná antidiabetika patří léčba inzulinem, metforminem, sulfonylmočovinou a dále inhibitory dipeptidázy 4 či askorbázou, která je inhibitorem α -glukosidázy (Engler et al., 2020). Tato antidiabetika jsou účinná pro snižování hladiny glukózy, ale nevykazují žádné zlepšení v průběhu kardiovaskulárních chorob (Cefalu et al., 2013; Forst et al., 2014). Jsou také často spojena s nežádoucími účinky, mezi které patří hypoglykémie, zvýšení hmotnosti, zadržování tekutin nebo riziko městnavého srdečního selhání. Výše zmíněná antidiabetika např. metformin snižují hladinu glukózy a zvyšují využití glukózy svaly tím že podporují transport glukózy do svalů, čímž zvyšují její využití až o 40 % a potlačují též chuť k jídlu (Klip & Leiter, 1990). V současnosti dochází k rozvoji léků, které snižují množství glukózy v krvi na podkladu právě inhibice SGLT2 (Burki, 2012).

První inhibitory SGLT2 kotransportérů byly již v roce 2012 schváleny jako nová třída anti-diabetik u diabetes mellitus 2. typu (DM2). Konkrétně prvním povoleným inhibitorem byl dapagliflozin (Burki, 2012). V současné době třída těchto léků, známá jako glifloziny, zahrnuje další léky jako je kanagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin a další (Faillie, 2017). Tyto léky neovlivňují fungování beta buněk v pankreatu, hladiny inzulínu v krvi nebo citlivost na inzulín, což umožňuje jejich kombinaci s dalšími léky snižujícími hladinu glukózy, včetně exogenního inzulínu (Handelsman et al., 2016). Současně probíhají další klinické studie, které zkoumají jejich použití i u diabetes mellitus 1. typu (DM1) (Anson et al., 2023).

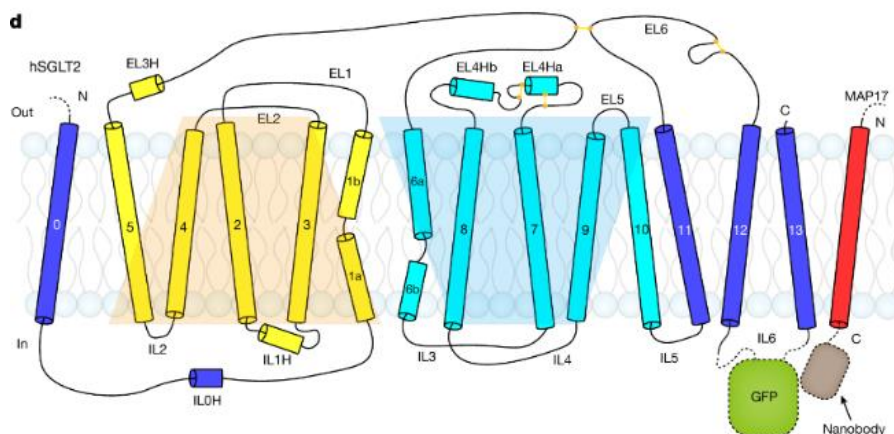
Tato bakalářská práce se zaměřuje na kardioprotektivní účinky inhibice SGLT2 a jejich potenciální význam pro kardiovaskulární medicínu. Práce popisuje mechanismy, skrze které

inhibitory SGLT2 působí na kardiovaskulární systém, včetně jejich vlivu na srdeční tkáň, cévní stěnu a hemodynamiku. Cílem práce je poskytnout komplexní současný pohled na významný přínos inhibitorů SGLT2 v oblasti kardioprotekce, prozkoumat jejich potenciál pro širší využití v léčbě kardiovaskulárních onemocnění včetně výhod, nevýhod a vedlejších účinků, stejně jako poukázat na jejich dosud neobjasněné efekty.

2 Struktura a funkce SGLT2 kotransportérů

2.1 Struktura SGLT2 kotransportérů

SGLT2 jsou proteiny, které spolu s dalšími izoformami SGLT hrají klíčovou roli v udržování homeostázy glukózy v lidském organismu. Jsou tvořeny 14 transmembránovými helixy (viz obr. 2), které jsou umístěny v oblasti proximálního ledvinného tubulu, a jsou číselně označeny od 0 do 13. Jednotlivé helixy jsou spojeny dohromady pomocí intracelulárních či extracelulárních smyček (Niu et al., 2022). Helixy 1 a 6 jsou rozděleny na dvě menší podjednotky a v celkové struktuře proteinu se nacházejí v oblasti jádra kotransportéru. Jádro kotransportéru je poté tvořeno hlavně helixy 1, 5, 6 a 9, v jejichž oblasti se nacházejí dvě invertované repetice. Pozorování struktury kotransportéru je však značně ztíženo jeho malou velikostí. Pro lepší pozorování komplexu je využíván zelený fluorescenční protein (GFP), který se na komplex váže v místě protilátky zvané nanobody. Předpokládá se, že SGLT2 má jedno vazebné místo pro sodíkové ionty (Na^+) (Cui et al., 2023). Ze strukturního hlediska se z rodiny kotransportérů SGLT nejvíce podobají kotransportéry prvního a druhého typu, které mají z 60 % vysokou strukturální i sekvenční podobnost (Hiraizumi et al., 2023).



Obrázek 2 - Struktura lidského komplexu SGLT2 a MAP17. Čísla od 0 do 13 zobrazují transmembránové domény. Červeně je označen protein MAP17. Přerušovanými čarami jsou zobrazeny dodnes neznámé oblasti, jako oranžové linie jsou označeny disulfidické můstky, invertované repetice jsou znázorněny jako světle modrý a světle oranžový lichoběžník. Zeleně jako GFP je označen zelený fluorescenční protein a hnědě protilátka schopná vázat tento fluorescenční protein. IL představují intracelulární smyčky a EL poté smyčky extracelulární (Niu et al., 2022).

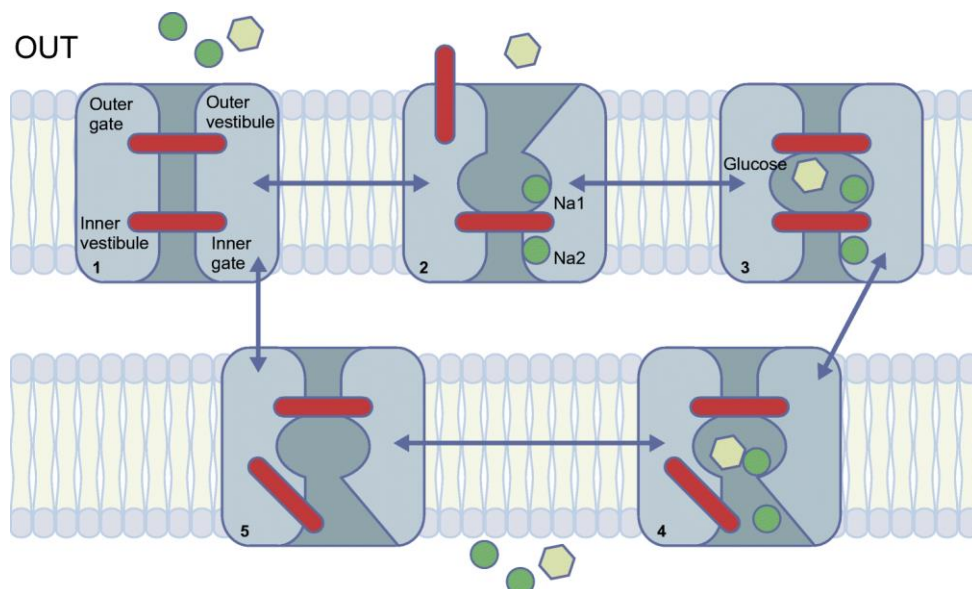
SGLT2 se v organismech nenachází samostatně, ale v komplexech s proteinovou podjednotkou MAP17, což je pro aktivitu SGLT2 nezbytný protein, který transportuje membránové proteiny z endoplazmatického retikula a jeho funkcí je zvýšení aktivity přítomného SGLT2. Tento protein je poté s SGLT2 spojen pomocí hydrofobních interakcí přes transmembránovou podjednotku číslo 13. Ta je součástí méně mobilní oblasti a vykazuje malé konformační změny mezi různými funkčními stavy komplexu a konformace této části komplexu zůstává tedy víceméně stále stejná (Cui et al., 2023).

MAP17 je malý membránový protein, poprvé identifikovaný v roce 1995 (Kocher et al., 1995), o velikosti 17 kDa s jednou transmembránovou doménou obsahující 114 aminokyselin s C-koncovou doménou vázající post synaptický denzitní protein (Kocher et al., 1996). Ve významném množství se nachází pouze v ledvinách, na kartáčovém lemu proximálního tubulu¹. Podílí se na endocytóze kotransportéru fosforečnanu sodného z kartáčového lemu do trans-Golgi sítě (Lanaspa et al., 2007). MAP17 také stimuluje specifický transport manózy a glukózy, závislý na Na⁺ v oocytech drápatek (Blasco et al., 2003), a v některých lidských nádorových buňkách (Guijarro et al., 2007). Obecně lze říci, že protein MAP17 je nezbytný pro normální funkci SGLT2 v oocytech a savčích buňkách. To potvrzuje i fakt, že mutace

¹ Proximální tubulus je rozdělen do tří segmentů označených S1, S2 a S3. Z hlediska resorpce je důležitý počáteční stočený úsek, tzv. *pars convoluta*, neboli S1 úsek. Distální přímý úsek je zvaný *pars recta*, neboli S3 a mezi těmito úseky je spojovací úsek S2 (Kamiyama et al., 2012).

v genu kódujícím právě MAP17 je spojena s familiární renální glykosurií i přes nepřítomnost mutace v SGLT2 (Coady et al., 2017).

Kolem komplexu SGLT2-MAP17 je možné najít i oblasti s větším množstvím lipidů, jejichž interakce s komplexem dodnes není zcela objasněna (Coady et al., 2017; Niu et al., 2022). Vazebná místa pro substrát se nacházejí uprostřed proteinu, kde lze nalézt i vnější a vnitřní struktury, které izolují substrát od extracelulárního či intracelulárního prostoru na každé straně membrány (viz obr. 3) (Ghezzi et al., 2018). Aktivní místo SGLT2 je tvořeno polárními a nepolárními aminokyselinovými zbytky. Polární aminokyselinové zbytky mohou být příznivé pro tvorbu vodíkových vazeb s hydroxylovou skupinou inhibitorů a nepolární zbytky mohou tvořit vazby s hydrofobním kruhovým systémem přítomným v molekule inhibitoru (Nakka & Guruprasad, 2012).



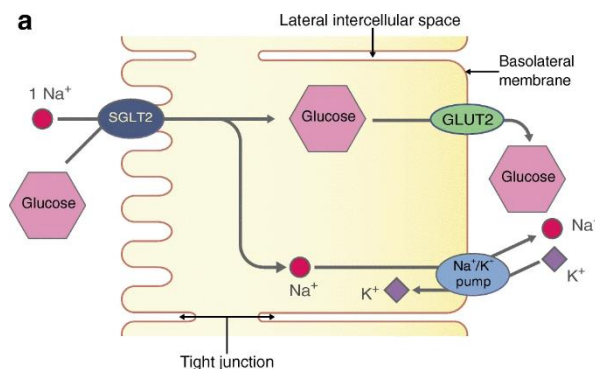
Obrázek 3 – Model kotransportéru SGLT2 lze popsat jako mechanický proces. Začíná vázáním Na^+ (znázorněného zeleným kolečkem) na vnější straně buňky (stav 1), což otevře vnější bránu (stav 2) (označenou červenými obdélníky) a umožní vstup glukózy (žlutý šestiúhelník) dovnitř. Tato brána se následně uzavře (stav 3). Po zachycení se glukóza naváže na Na^+ , což vyvolá konformační změnu s otevřením vnitřní brány (stav 4) a uvolnění glukózy a Na^+ do nitra buňky. Po uvolnění látek se kanál vrátí do původní polohy (stav 1). (Ghezzi et al., 2018).

2.2 Funkční vlastnosti a mechanismus SGLT2 kotransportérů

Lidský kotransportér SGLT2 vychytává molekuly glukózy společně s Na^+ z extracelulárního do intracelulárního prostoru a zprostředkovává reabsorpci většiny přefiltrované glukózy v ledvinách. Farmakologická inhibice SGLT2 nízkomolekulárními inhibitory podávanými perorálně, vede ke zvýšenému vylučování glukózy a je tedy široce používána při léčbě pacientů

s DM2. Funkce SGLT2 závisí na membránovém proteinu MAP17, který je jeho základní pomocnou podjednotkou a může zvýšit aktivitu tohoto kotransportéru více než stokrát (Coady et al., 2017). Inhibitory SGLT2 vykazují i další klinické přínosy, jako je kardiovaskulární a renální ochrana. V současnosti existuje několik inhibitorů SGLT2 schválených pro léčbu DM2 a srdečního selhání (Sano et al., 2020).

Transport glukózy pomocí SGLT2 je prováděn za pomoci sodno-draselné (Na^+/K^+) ATPázové pumpy, která je přítomna v bazolaterální membráně proximálního tubulu. Tento mechanismus vede k vytvoření spádového gradientu pro Na^+ . Následně SGLT2 využívají energii generovanou tímto spádovým gradientem k transportu jedné molekuly glukózy proti jejímu vzestupnému gradientu a jednoho iontu Na^+ přes apikální membránu proximálního tubulu. Glukóza je následně přenášena do krve pomocí usnadněného transportu přes GLUT2 (viz obr. 4) a GLUT1, které jsou přítomny na bazolaterální membráně proximálního tubulu (Ghezzi et al., 2018).



Obrázek 4 - reabsorpce glukózy v ledvinách pomocí SGLT2 (Ghezzi et al., 2018).

2.3 Regulace SGLT2 kotransportérů

Regulace SGLT2 v buňkách je krátkodobě možná přímou fosforylací prostřednictvím proteinkinázy A (PKA) a proteinkinázy C (PKC) (Ghezzi & Wright, 2012). Tato stimulace je reverzibilní, trvá pouze krátkou dobu a zvyšuje maximální rychlost transportu. Fosforylace je možná díky existenci tří fosforylačních míst v SGLT2, které se nachází v oblasti mezi 12. a 13. transmembránovou doménou proteinu. Vychytávání glukózy bylo aktivací PKA zvýšeno o 200 % a o 50 % pomocí aktivace PKC (Ghezzi & Wright, 2012). Je také možné, že tento kotransportér je na transkripční úrovni regulován faktory jako je hepatocytový nukleární faktor (HNF-1 α), který se může vázat na promotorovou oblast SGLT2 (Hirsch et al., 1996).

Studie také ukazují na nepřímý regulační vliv PKA a PKC na SGLT1, kde přispívají také k rychlejšímu přenosu látek (Hirsch et al., 1996).

Proteinkinázy regulují aktivitu membránových transportních proteinů buď přímo, nebo nepřímo. Přímé účinky nastávají prostřednictvím fosforylace proteinu a mohou vést ke změně kinetiky membránového transportu, jako je afinita substrátu. Nepřímá regulace se odehrává prostřednictvím ovlivnění rychlosti, jakou se protein zabudovává do membrány nebo jakým způsobem je z ní uvolňován (Ghezzi & Wright, 2012).

Dodnes neexistuje ještě dostatečné množství informací o signálních kaskádách mezi inzulinovým receptorem a fosforylací SGLT2. Některé výsledky však naznačují, že aktivita SGLT2 v proximálním tubulu může být krátkodobě regulována inzulinem, například jako součást fyziologické reakce po jídle bohatém na sacharidy. Reabsorpce glukózy také závisí na míře glomerulární filtrace, bez níž tento kotransportér nemůže fungovat (Ghezzi & Wright, 2012).

3 Inhibitory kotransportérů SGLT2

Vývoj inhibitorů SGLT2 se nejdříve soustředil na přírodní produkt florizin. Studie odhalily, že tato látka blokuje transport glukózy v několika tkáních, včetně ledvin a tenkého střeva (Alvarado & Crane, 1962). Bylo zjištěno, že florizin je přírodně se vyskytující nespecifický kompetitivní inhibitor SGLT1 a SGLT2, původně vyizolovaný z kůry jabloní (Chasis et al., 1993). Florizin je schopný snížit renální reabsorpci glukózy a tím pádem zvyšuje množství glukózy, která je z těla vylučována močí. Tyto účinky následně vedou ke snížení hyperglykémie a mohou tak zvrátit toxické účinky nadbytku glukózy (Makarova et al., 2014). Jde o glukosid, který je dobře rozpustný v ethanolu a horké vodě. Při dlouhé expozici vodným roztokům je v tenkém střevě zcela přeměněn hydrolytickými enzymy na floretin. Tato skutečnost ztěžuje orální podávání kvůli jeho metabolické nestabilitě (Mahaffey et al., 2018). Kromě toho mohou také některé jeho metabolity blokovat přenašeč glukózy GLUT1, který se podílí na přenosu glukózy v různých tkáních (Ferte et al., 2021). Z tohoto důvodu byl následně nahrazen N- nebo C-glykosidy floretinu s lepší metabolickou stabilitou. C-glykosidy, mezi něž patří kanagliflozin, dapagliflozin a empagliflozin, jsou dnes využívány jako schválené léky v USA, Japonsku, Evropské unii a mnoha dalších zemích. (Hiraizumi et al., 2023).

3.1 Mechanismus inhibitorů kotransportérů SGLT2

Inhibitory SGLT2 jsou antidiabetika, která zvyšují vylučování glukózy močí, čímž snižují hladinu glykémie a podporují hubnutí. Inhibitory SGLT2 se ukázaly také jako silné farmakologické nástroje v prevenci srdečního selhání. Vzhledem k jejich odlišnému mechanismu účinku mohou inhibitory SGLT2 potenciálně snižovat hladiny glukózy buď samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky, včetně inzulínu (Engler et al., 2020).

Inhibitory SGLT2 působí tak, že se reverzibilně naváží na vnější povrch kotransportérů SGLT2 a tím znemožní změnu konformace a nedochází tak k přechodu látek přes kotransportér. Ačkoli je tato vazba reverzibilní, vyvázání z tohoto místa je pomalé (Penmatsa et al., 2013).

Tento jedinečný, na inzulínu nezávislý mechanismus podporuje únik glukózy, snižuje hyperglykémii nalačno i po jídle, aniž by způsobil nárůst hmotnosti (Rahmoune et al., 2005) a zadržování tekutin (Handelsman et al., 2016). Dnes je známo, že SGLT2 zprostředkovávají přibližně 90 % renální reabsorpce glukózy. Dalo by se tedy očekávat, že jejich inhibicí bude do moči unikat podobné množství. Bylo však zjištěno, že maximální množství glukózy, které při jejich inhibici odchází močí, je pouze mezi 30ti až 50ti % (Lu et al., 2014). Dodnes není známé, proč inhibitory SGLT2 neinhibují plnou část renální reabsorbované glukózy. K vysvětlení bylo navrženo hned několik hypotéz, dodnes však ještě žádná nebyla potvrzena (Komoroski et al., 2009). O inhibitorech je známo také to, že jsou schopny měnit řadu metabolických a biochemických parametrů a tím mohou uplatňovat kardiorenální ochranu u jedinců s diabetem i bez diabetu (Sano et al., 2020).

Specifické působení inhibitorů SGLT2 zahrnuje různé důsledky, a to nejen v pozitivním slova smyslu. Některé jsou prospěšné (jako je zvýšená citlivost na inzulín nebo snížení systolického krevního tlaku), ale jiné jsou potenciálně nežádoucí (viz tab. 1) (Faillie, 2017). Mezi nežádoucí lze zahrnout diabetickou ketoacidózu, infekce urogenitálního traktu a močových cest či vyšší náchylnost ke vzniku fraktur (Ljunggren et al., 2012).

3.2 Používané inhibitory kotransportérů SGLT2

V dnešní době existuje poměrně velká řada známých a dostupných inhibitorů SGLT2. Navzdory tomu, že byly léky schváleny k samostatnému užívání, dnes jsou především využívány v kombinaci s dalšími léky na snižování hladiny glukózy a jsou tak zařazeny jako léky druhého nebo třetího výběru. Výhodou gliflozinů je, že mají minimální riziko nežádoucích účinků

(Pistelli et al., 2023). Mezi primární léky při léčbě diabetu stále patří již užívané perorální nebo parenterální léky, k nimž patří např. inzulín (Gallo et al., 2015). Jediným kritickým požadavkem pro funkci inhibitorů SGLT2 je funkční glomerulární filtrace, bez které tyto léky nejsou schopny plnit svoji funkci (Sano et al., 2020).

První velká klinická studie byla zaměřena na empagliflozin a prokázala nejen pozitivní efekt na DM2, ale hlavně efekt na snížení kardiovaskulárních příhod, především na snížení hospitalizace a mortality pro srdeční selhání. Z tohoto důvodu je také dnes známo nejvíce kardioprotektivních mechanismů právě u tohoto inhibitoru (Zinman et al., 2014). Další inhibitory, dapagliflozin a kanagliflozin jsou již dnes také schváleny pro klinické využití u pacientů s DM2 v USA, Evropské unii a Austrálii (Sha et al., 2015). V České republice jsou na trhu v současné době čtyři léčivé přípravky obsahující právě tyto tři zmíněné SGLT2 inhibitory².

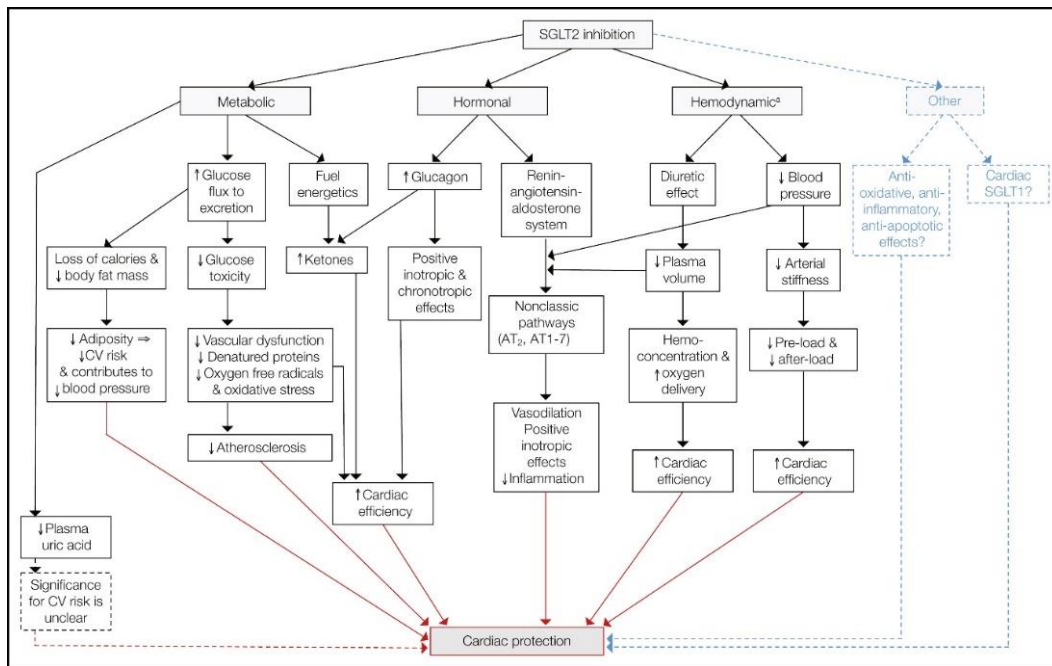
3.2.1 Empagliflozin

Empagliflozin je inhibitor SGLT2, který byl v roce 2014 schválen pro klinické použití (Zinman et al., 2015). Léčba empagliflozinem vedla u pacientů s DM2 ke sníženému počtu hospitalizací pro srdeční selhání (Swedberg & Ryden, 2016). Přínosy empagliflozinu nejsou omezeny pouze na kardioprotekci. Při využití tohoto inhibitoru se též uvádí pozitivní efekt na drobné cévy v oblasti ledvin (Wanner et al., 2016). Lze tedy obecně říci, že účinky empagliflozinu zahrnují současně modulaci mnoha molekulárních i biochemických drah a nemusí souviset pouze s hyperglykemií (Verma et al., 2021).

Původně se předpokládalo, že účinek tohoto inhibitoru na snížení hyperglykémie a dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů ovlivní kardiovaskulární příhody prostřednictvím dopadu na aterosklerózu (Inzucchi et al., 2015). Přínos léčby byl však pozorován mnohem dříve, než by se očekával účinek na aterosklerózu. Kromě toho nebylo v původních studiích očekáváno snížení výskytu hospitalizace se srdečním selháním. Pokud tedy empagliflozin nepůsobil prostřednictvím antiaterosklerotického účinku, jaké jiné mechanismy byly zapojeny? V současné době je diskutováno několik hypotéz vysvětlujících možné kardioprotektivní mechanismy. Tyto hypotézy lze seskupit do účinků metabolických, hemodynamických, a

² <https://www.remedia.cz/rubriky/aktuality/glifloziny-a-srdecni-selhani-co-je-a-bude-noveho-12254/>, srpen 2021

hormonálních, nicméně objevují se studie i na další potenciální mechanismy (viz obr. 5) (Staels, 2017).



Obrázek 5 - Shrnutí možných kardioprotektivních mechanismů empagliflozinů. Hemodynamické změny postihující ledviny nejsou zobrazeny, ačkoli mohou mít vliv na srdeční funkci, (Staels, 2017).

3.2.2 Kanagliflozin

Kanagliflozin je inhibitor SGLT2, který snižuje glykémii, krevní tlak a tělesnou hmotnost u lidí s DM2. (Mahaffey et al., 2018). Je to inhibitor SGLT2, který je možné podávat, stejně jako ostatní glifloziny, perorálně (Rosenstock et al., 2012). Klinické studie prokázaly asi 200x vyšší selektivitu kanagliflozinu pro SGLT2 než pro SGLT1 a také příznivé vlivy na kardiovaskulární systém (Neal et al., 2017).

3.2.3 Dapagliflozin

Dapagliflozin je vysoce účinný, reverzibilní a selektivní inhibitor SGLT2. Dnes je tento lék schválen pro léčbu DM2 na celém světě. V Evropské unii je dapagliflozin schválen jako perorální antidiabetikum pro použití jak samostatně, tak jako přídavná kombinovaná léčba. Tento inhibitor se podílí na snížení počtu kardiovaskulárních úmrtí a také snížení hospitalizací pro srdeční selhání (Wiviott et al., 2019). Obecně lze říci, že má tento inhibitor nízké riziko

nežádoucích účinků jako je diabetická ketoacidóza či infekce močových cest (Chou et al., 2018).

3.3 Kardioprotektivní účinky inhibitorů kotransportérů SGLT2

V současnosti je známo, že podávání inhibitorů SGLT2 vykazuje významné snížení hospitalizace a úmrtnosti pacientů na srdeční selhání (Usman et al., 2023). Za zmínku stojí i to, že působení inhibitorů není omezeno jen na pacienty s diabetem, ale uplatňuje se i u pacientů bez diabetu (Neal et al., 2017). I přesto, že původně byly tyto inhibitory určeny pouze pro léčbu pacientů s DM2, probíhají v dnešní době studie těchto inhibitorů také u pacientů bez DM2. Tyto studie doposud prokázaly, že inhibitory u těchto pacientů snižují riziko srdečního selhání (Cherney et al., 2020). Mezi hlavní nežádoucí účinky u pacientů bez DM2 patří možnost života ohrožující hypoglykémie, ale také zvýšené riziko zlomenin, amputací dolních končetin nebo ketoacidózy (Filippas-Ntekouan et al., 2018; Ljunggren et al., 2012; Peters et al., 2015; Wiviott et al., 2019). Bylo zjištěno, že inhibice SGLT2 nevyvolává hypoglykémii, pokud není podávána s inzulinem nebo látkou, která sekreci inzulinu podporuje. U všech těchto pacientů by mělo být použití těchto inhibitorů SGLT2 pečlivě zváženo na základě individuálních faktorů a potřeb pacienta (Peters et al., 2015).

Kardiovaskulární studie inhibitorů, byly prováděny hlavně na pacientech s DM2, kde části pacientů byly podávány inhibitory SGLT2 a u části bylo využíváno pouze placebo. Tyto studie prokázaly, že účastníci, kteří dostávali inhibitory SGLT2, mají signifikantně nižší procento primárního úmrtí na kardiovaskulární příčiny, např. po nefatálním infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhodě je procento sníženo o 14 % ve srovnání s placebem (Zinman et al., 2015).

Do dnešní doby bylo popsáno několik mechanismů, které se mohou podílet na kardiovaskulárním přínosu inhibitorů (Lytvyn et al., 2017). Během studií zaměřených na kardioprotektivní účinky bylo zkoumáno několik teorií, které by mohly vysvětlit příznivé účinky inhibitorů SGLT2 na zdraví srdce a ledvin. Při poškození funkce ledvin dochází k poklesu až zastavení hlavní funkce inhibitorů, kterou je snižování hladiny glukózy. Zajímavé ale je, že při poruše ledvin jsou zachovány kardiovaskulární přínosy inhibitorů. Klinické studie naznačují, že inhibice SGLT2 vyvolává glykosurii a natriurézu, zatímco zvyšuje hladinu glukagonu a ketonů i u jedinců, kteří nemají diabetes (Al-Jobori et al., 2017; Heise et al., 2013; Seman et al., 2013).

Jedním z nejvíce pravděpodobným vysvětlením kardiovaskulárních přínosů spojených s používáním inhibitorů SGLT2 je hemodynamický účinek související se snížením krevního tlaku a intravaskulárním objemem, a to díky osmotické diuréze (Abdul-Ghani et al., 2016). Tato teorie má v současnosti podporu, neboť se předpokládá, že při léčbě inhibitory dojde ke snížení tuhosti tepen, pravděpodobně z několika možných důvodů. Za prvé, nižší hladina glukózy může ulevit cévám od stresu a zlepšit tak jejich pružnost. Druhou možností je, že pokles tlaku může odlehčit stěnam cév, což by mohlo také přispět k redukci tuhosti tepen. A do třetice, úbytek tekutin v těle může vést ke snížení celkového objemu krve, což rovněž ovlivní jejich tuhost (Zi Cherney et al., 2014). Mezi další možné účinky inhibitorů patří snížení napětí srdečního svalu na samém začátku stahu a náporu na srdce, což vede k menší zátěži srdečních komor, umožňuje zlepšení metabolismu srdečního svalu a může ovlivňovat změny v srdeční fibróze (Lee et al., 2017).

Kromě srdce tyto inhibitory ovlivňují také ledviny, kdy při jejich používání dochází ke snížení rizika při dialýze, transplantaci nebo úmrtí v důsledku onemocnění ledvin u jedinců s DM2 a poskytují také ochranu před akutním poškozením ledvin. Dochází též ke snížení četnosti výskytu nebo zlepšení nefropatie (Wanner et al., 2016). Kromě vlivu inhibitorů SGLT2 na četné srdeční mechanismy, které umožňují předcházet srdečnímu selhání, byl prokázán také dopad inhibitorů na body mass index, který je známým rizikovým faktorem srdečního selhání (Anker et al., 2023). I přesto, že redukce hmotnosti pomocí SGLT2 inhibitorů je poměrně malá, její kombinace s mírným snížením napětí srdečního svalu na samém začátku stahu a také snížení tlaku proti kterému je krev ze srdce vypuzována má za následek zlepšení kontraktility a snížení srdeční zátěže (Abdul-Ghani et al., 2016). Příznivé účinky souvisejí také s významným snížením hladiny intracelulárních Na^+ (Baartscheer et al., 2017).

I když inhibitory SGLT2 sdílejí některé obecné mechanismy účinku spojené s kardiovaskulární ochranou, není zcela jasné, zda mají všechny tyto léky zcela identické kardioprotektivní mechanismy. Každý inhibitor SGLT může mít specifické vlastnosti účinku. Některé klinické studie či studie na myších například naznačují, že různé inhibitory SGLT2 mohou mít různý vliv na specifické aspekty kardiovaskulárního zdraví, jako je redukce rizika srdečního selhání, prevence kardiovaskulárních poruch, nebo zmírnění rizika cévních komplikací (Tahara et al., 2016). Tyto rozdíly mohou být způsobeny nejen samotnou inhibicí SGLT2, ale také dalšími vlastnostmi léčiv nebo jejich interakcemi s cílovými buňkami. Celkově vzato, většina inhibitorů SGLT2 sdílí některé podobné kardioprotektivní mechanismy, ale existují jemné rozdíly v jejich účincích nebo specifických aspektech kardiovaskulární ochrany, které se aktuálně pozorují

v klinických studiích (Suzuki et al., 2022; Tahara et al., 2017). V následujících kapitolách budou dohromady popsány jednotlivé mechanismy u všech tří vybraných inhibitorů SGLT2.

3.3.1 Komorová zátěž

Jedním z hlavních mechanismů, kterým inhibitory SGLT2 uplatňují svůj prospěšný účinek, je zlepšení podmínek komorové zátěže, která vede ke snížení napětí srdečního svalu na samém začátku stahu (Sattar et al., 2016). Srdeční selhání často souvisí se změnou srdečního objemu, který je vypuzený jednou srdeční komorou do krevního oběhu při jednom srdečním stahu. Inhibice SGLT2 může snížit toto napětí srdce podporou osmotické diurézy, čímž snižuje objemové přetížení u pacientů se srdečním selháním a tím zlepšuje kontraktilitu myokardu (Cherney et al., 2014). Inhibitory SGLT2 by také podle posledních studií mohly sloužit ke snížení systolického i diastolického krevního tlaku, aniž by došlo ke zvýšení srdeční frekvence nebo změně arteriální tuhosti a vaskulární rezistence u pacientů s DM2 (Zinman et al., 2015). Tyto změny v oblasti srdce by mohly stát za snížením tlaku proti kterému je krev ze srdce vypuzována s následným zlepšením srdečního výdeje u pacientů se srdečním selháním (Chilton et al., 2015; Heusser et al., 2023). Bylo prokázáno, že empagliflozin snižuje arteriální ztuhlost u pacientů s DM1 (Zi Cherney et al., 2014). Vzhledem ke vztahu mezi chronickým onemocněním ledvin a kardiovaskulárním onemocněním u diabetu by změny krevního tlaku vyvolané inhibitory mohly prospívat funkci ledvin, která může ovlivnit srdeční činnost. Dále se také inhibice SGLT2 podílí na obnově tubuloglomerulární zpětné vazby, což vede k vazokonstrikci přívodních tepének a dochází tak ke snížení glomerulární filtrace doprovázené poklesem intraglomerulárního tlaku (Cherney et al., 2014).

Inhibice SGLT2 v proximálním tubulu ledvin má za následek natriurézu a glukosurii. Následná osmotická diuréza může být příznivá zejména pro srdce jedince s diabetem. Kromě změn objemu tělních tekutin mohou také inhibitory SGLT2 optimalizovat podmínky zatížení srdce snížením krevního tlaku a zlepšením endoteliální dysfunkce cév a jejich tuhost. Endoteliální dysfunkce je nerovnováha mezi integritou a funkcí endotelu, což má za následek sníženou vazodilatační funkci. Tato dysfunkce je úzce spojena s kardiovaskulárními chorobami a často doprovází srdeční selhání. Mezi základní příčiny endoteliální dysfunkce patří oxidativní stres a chronický zánět (Striepe et al., 2017). Léčba inhibitory SGLT2 by tedy pravděpodobně mohla působit tak, že tlumí zánětlivou odpověď, případně ovlivňuje procesy v endoteliálních buňkách cév, které by mohly přispívat ke snížení rizik vaskulárních onemocnění (Lin et al., 2014).

Velikost snížení systolického krevního tlaku je závislá na konkrétním typu inhibitorů. Snížení diastolického tlaku krve je poté u různých typů inhibitorů víceméně shodné (Zaccardi et al., 2016). Studie ukazují, že vliv inhibitorů na krevní tlak je vyšší v denních hodinách a nezávisí na velikosti dávky inhibitoru (Kario et al., 2019), což se projevuje hlavně u pacientů asijských populací s nekontrolovanou noční hypertenzí (Wiviott et al., 2019).

3.3.2 Srdeční metabolismus a bioenergetika

Inhibitory SGLT2 mohou vylepšit metabolismus energie v srdci a zvýšit jeho efektivitu při využití různých paliv, jako jsou mastné kyseliny (MK), sacharidy, ketony a aminokyseliny. Tato opatření mohou vést k posílení energetických rezerv srdce a zlepšení jeho celkové funkce, což je obzvláště významné u pacientů trpících diabetem nebo srdečním selháním, kde dochází ke ztrátě flexibility v metabolických procesech srdce (Goodwin et al., 1998). Při nadměrném využívání nenasycených MK jako primárního zdroje energie pro vytváření ATP může dojít k akumulaci meziproduktů volných tuků. Tyto meziprodukty mohou naopak zvyšovat riziko lipotoxických efektů, ovlivňovat ukládání vápenatých iontů (Ca^{2+}) v sarkoplasmatickém retikulu a přispívat k rozvoji poruchy diastolické funkce srdce (Bidasee et al., 2004).

Je známo, že inhibitory SGLT2 mohou souviset s rozvojem diabetické ketoacidózy, protože mírně zvyšují produkci ketolátky β -hydroxybutyrátu. Tato skutečnost může nabídnout alternativní a méně nákladný zdroj paliva pro myokard u pacientů s diabetem (Mizuno et al., 2017). Předpokládá se, že zvýšení hladin ketonů je způsobeno zvýšenou stimulací odbourávání tuků s následným zvýšením volných MK. Tato změna zvyšuje hladiny glukagonu, přispívá ke ketogenezi a je také příčinou vyšší koncentrace Na^+ v renálním tubulu s následným zvýšením kladných elektrických nábojů v tubulárním lumen, což vede ke sníženému vylučování ketolátek močí (Clement & Senior, 2016). Základní představou je, že β -hydroxybutyrát je „superpalivo“, které je oxidováno srdcem přednostně před nenasycenými MK a glukózou, a že ketony nejen zlepšují srdeční funkci v selhávajícím srdci, ale také zvyšují jeho mechanickou účinnost (Gormsen et al., 2017). Takto tedy ketony mohou pravděpodobně přispívat k prevenci srdečního selhání (Nielsen et al., 2019). Nicméně žádné další studie tuto představu nepotvrdily. Určitou podporu této hypotézy poskytly předběžné studie provedené u prasat po infarktu myokardu, které prokázaly, že empagliflozin zvyšuje spotřebu ketonů v myokardu a snižuje spotřebu glukózy v srdci a produkci laktátu (Santos-Gallego et al., 2018). Zvýšené množství ketolátek lze tak zařadit mezi negativní vlivy inhibitorů.

Inhibitory SGLT2 se také podílí na snížení hladiny kyseliny močové v séru, což může být rizikový faktor pro srdeční selhání. Inhibitory SGLT2 indukují vylučování kyseliny močové, které je spojeno s vylučováním glukózy močí (Krishnan, 2009).

U pacientů, kterým byl podáván empagliflozin, bylo pozorováno zlepšení funkce β -buněk pankreatu, kdy docházelo ke zvýšení citlivosti na glukózu (Al Jobori et al., 2018). Také bylo zaznamenáno zlepšení citlivosti na inzulín, když byl empagliflozin podáván jako monoterapie (Kern et al., 2016). Metabolické studie u pacientů s DM2 navíc potvrdily, že snížení vysokých hladin glukózy v krvi inhibitory snížilo glukózovou toxicitu a zlepšilo funkci β -buněk (Ferrannini et al., 2014). Vzhledem k přímému vztahu mezi inzulínovou rezistencí a kardiovaskulárním onemocněním lze očekávat, že snížená inzulínová rezistence bude mít pozitivní účinky na kardiovaskulární systém (Kernan et al., 2016).

3.3.3 Přímé účinky na iontovou homeostázu myokardu

Pro správný přenos srdečního signálu je důležitá stálost koncentrace Ca^{2+} a Na^+ v myokardu. Tyto ionty se podílí hlavně na regulaci srdečního rytmu. Rychlá a správná změna intracelulární koncentrace Ca^{2+} je klíčová pro kontrakci a relaxaci srdeční svaloviny a je regulována velkým počtem kanálů různých typů (Shattock et al., 2015). Homeostáza Na^+ je kontrolována jinými typy kanálů, ale hlavním transportérem pro oba ionty je Na^+/K^+ pumpa, která přímo ovlivňuje dynamiku myokardu (Shattock et al., 2015). V diabetickém myokardu však dochází ke změnám transportu těchto dvou iontů a homeostáza je narušena. Studie ukazují i na významnou roli inhibitorů SGLT2 při udržování iontové homeostáze srdce u pacientů s DM2, což může mít ochranný vliv před remodelací srdce (Lambert et al., 2015). Inhibitory SGLT2 snižují hladiny Na^+ a Ca^{2+} v cytosolu kardiomyocytů (Baartscheer et al., 2017). Tato funkce inhibitorů SGLT2 na srdeční homeostázu umožňuje ovlivňování koncentrace Ca^{2+} , což má za následek lepší diastolickou funkci srdce a také snížení tlaku v levé komoře srdce (Habibi et al., 2017).

Objevuje se hypotéza, že inhibitory SGLT2 mohou přímo inhibovat izoformu Na^+/H^+ výměníku (NHE1) v myokardu (Uthman et al., 2018). Aktivace NHE1 vede ke zvýšení množství Na^+ a Ca^{2+} v cytosolu, což bylo vypořádáno také při studiích srdečního selhání. Nedávné studie prokázaly, že inhibitory SGLT2 jsou schopné inhibovat NHE1, čímž dochází ke snížení hladiny Ca^{2+} a Na^+ v cytosolu (Baartscheer et al., 2017). Dále se předpokládá, že inhibitory SGLT2 podporují natriurézu snížením aktivity NHE3 v proximálním tubulu (Gallo et al., 2015). Expres NHE3, o které je známo, že zprostředkovává tubulární zpětné vychytávání Na^+ , je

zvýšena při srdečním selhání, a proto by inhibiční účinek právě na NHE3 mohl sloužit jako další mechanismus k obnovení celotělové homeostázy Na^+ spojené se snížením srdečního selhání. Celkově lze tedy říci, že inhibice NHE1 a NHE3 může být vnímána jako kardioprotektivní mechanismus, který má za cíl předcházet srdečnímu selhání (Packer et al., 2017).

Inhibitory bývají též spojeny s nižším počtem problémů vyvolaných hypokalémií. Tento ochranný účinek je s největší pravděpodobností způsoben osmotickou diurézou navozenou u pacientů s omezenou schopností vylučovat K^+ (Kohan et al., 2014).

Zvýšené dodávání Na^+ a Cl^- do macula densa³ během léčby inhibitory SGLT2 může ovlivnit další neurohormonální faktory jako renin-angiotenzin-aldosteronový systém, což může mít za následek snížení hladiny aldosteronu a snížení aktivity sympatiku. Jeden nebo oba tyto faktory poté mohou snížit riziko srdečního selhání (Marx & McGuire, 2016). Diuretické účinky empagliflozinu spojené s vylučováním glukózy a Na^+ mohou nejen zlepšit reakci renálních arteriol, ale také snížit riziko rozvoje renálního onemocnění a zpomalit zhoršování renálních funkcí (Sattar et al., 2016).

3.3.4 Srdeční fibróza

Srdeční fibróza je úzce spojena se vznikem srdečního selhání. Výsledky studií ukázaly, že inhibitory SGLT2 potlačují syntézu kolagenu, který hraje důležitou roli při adherenci buněčných struktur k substrátu, čímž přinášejí výrazné antifibrotické účinky (Okada et al., 2020). Z toho také vyplývá, že inhibitory mohou mít příznivé účinky na srdeční fibroblasty (Lee et al., 2017). Vliv inhibitorů SGLT2 na oxidativní a zánětlivou odpověď myokardu spočívá ve významném snížení hypertrofie kardiomyocytů, snížení intersticiální fibrózy a také v menším množství tukové tkáně (Kusaka et al., 2016).

3.3.5 Adipokiny

Změna produkce a účinků adipokinů byla identifikována jako potenciální společný mechanismus spojený s rozvojem kardiovaskulárních onemocnění a inzulinové rezistence, zvláště pak u jedinců trpících obezitou (Matsuda et al., 2002; Zoccali et al., 2001).

³ část ledvinového nefronu blízko juxtaglomerulárních buněk, regulující krevní tlak a homeostázu tělních tekutin prostřednictvím účasti na mechanismech renální autoregulace a renin-angiotenzinového systému.

Mezi další rizikové faktory srdečního selhání, hlavně u pacientů s DM2, patří dislipidémie, která postihuje více jak 50 % diabetických pacientů (Saydah et al., 2004). Hlavní roli hrají adipokiny, tedy proteiny produkované tukovými buňkami. Adipokiny, jako je leptin a adiponektin, jsou proteiny, které se podílejí na regulaci příjmu potravy a energetické homeostázy. Dnes je známo, že leptin se podílí na různých kardiovaskulárních onemocněních, která souvisí s obezitou (Nalini et al., 2015). Naproti tomu působí adiponektin, který má kardioprotektivní účinek (Sasso et al., 2019). Změny struktury a metabolismu leptinu se podílí na akumulaci perivaskulárního a epikardiálního tuku, což má za následek zásadní roli ve vývoji srdečního selhání v důsledku remodelace komor způsobené srdeční fibrózou nebo zánětem (Schulze et al., 2003). Inhibitory SGLT2 se zdají hrát roli v obnově rovnováhy mezi prozánětlivými a protizánětlivými adipokiny. Inhibice SGLT2 má za následek snížení hladiny sérového leptinu, který může hrát patofyziologickou úlohu v regulaci Na^+ a má také vliv na srdeční záněty a fibrózu (Sato et al., 2018), a též ovlivňuje zvýšení koncentrace adiponektinu, které může mít kardioprotektivní účinek (Wu et al., 2019). Léčba inhibitory také vyvolává mírné změny v lipidové struktuře s následným snížením hladiny HDL cholesterolu a triacylglycerolů a umožňuje snížení počtu malých denzních LDL částic (Storgaard et al., 2016). Klinický příznak tohoto pozorování z hlediska kardiovaskulárního rizika však dnes není ještě zcela objasněn (Odden et al., 2014).

3.3.6 Další potenciální mechanismy

Mezi další vlastnosti inhibitorů SGLT2, které byly v experimentech pozorovány, patří antioxidační a protizánětlivé účinky a je možné, že tyto vlastnosti mohou také přispívat k celkovým účinkům inhibitoru na kardiovaskulární systém (Marx & McGuire, 2016).

Oxidační stres, který je definován jako nadměrná produkce reaktivních forem kyslíku, a chronický systémový zánět hrají klíčovou roli v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. V srdci pacientů s diabetem hraje oxidativní stres hlavní roli v podpoře srdečního zánětu a fibrózy (Zhao et al., 2008). Vliv inhibitorů SGLT2 na oxidativní a zánětlivou odpověď myokardu spočívá ve významném snížení hypertrofie kardiomyocytů, snížení intersticiální fibrózy a také v menším množství tukové tkáně. Inhibitory SGLT2 se však při těchto reakcích nepodílí na významnější změně krevního tlaku v srdci nebo orgánových funkcích (Kusaka et al., 2016). Při použití inhibitorů po prodělaném infarktu myokardu, dochází k významnému

poklesu reaktivních forem kyslíku a dusíku. Benefitem je také významné snížení srdeční fibrózy (Lee et al., 2017).

3.4 Nežádoucí účinky inhibitorů kotransportérů SGLT2

Kromě do značné míry prokázaných protektivních účinků, popsanych výše vykazují inhibitory SGLT2 také některé vedlejší negativní účinky (viz tab. 1), objevující se u klinických studií. Mezi primární nežádoucí účinky patří diabetická ketoacidóza, která je však často řazena k vlivům pozitivním z důvodu využití ketonů jako zdroje energie (Peters et al., 2015) a dále infekce močových cest a urogenitálního traktu (Wiviott et al., 2019). Tato zvýšená náchylnost k infekci je způsobena zvýšenou koncentrací glukózy v moči, která vytváří optimální prostředí pro růst mikroorganismů (Lega et al., 2019). Mezi další nežádoucí účinky patří pravděpodobně i zlomeniny, i přesto, že se neprokázal vliv inhibitorů na kostní demineralizaci nebo na molekuly odrážející metabolickou aktivitu kostní hmoty a kostních buněk (Ljunggren et al., 2012). Mezi další občasné se vyskytující nežádoucí účinky patří kožní reakce, zvýšené riziko cévní mozkové příhody, ztráta tekutin z důvodu osmotické diurézy, hypoglykémie, zvýšení cholesterolu či poruchy s udržováním rovnováhy elektrolytů, mezi které patří ionty hořčíku a draslíku, a fosfátové anionty (Filippas-Ntekouan et al., 2018). Hypoglykémie při samostatné léčbě je naštěstí velmi vzácná. Nicméně její výskyt roste, když se lék kombinuje s dalšími antidiabetiky, hlavně se sulfonylmočovinou nebo inzulinem (Zinman et al., 2015).

U některých léků využívaných jako inhibitory SGLT2 byl zjištěn vyšší výskyt nádorového onemocnění hlavně v oblasti močového měchýře. Vzhledem k tomu, že se zvýšený výskyt neprokázal u všech dnes užívaných inhibitorů SGLT2 nelze obecně konstatovat, že inhibitory SGLT2 nezvyšují riziko nádorového onemocnění (Filippas-Ntekouan et al., 2018). Kromě toho jsou také SGLT2 lokalizovány v mnoha rakovinných bujních, jako jsou zhoubné nádory slinivky, prostaty a gastrointestinálního traktu (Scafoglio et al., 2015).

Účinky inhibitorů SGLT2	
Pozitivní účinky	Negativní účinky
Snížení hladiny glukózy v krvi	Diabetická ketoacidóza
Zlepšení kontroly glykémie	Infekce močových cest
Nižší riziko kardiovaskulárních chorob	Infekce urogenitálního traktu
Úbytek hmotnost	Riziko hypoglykémie
Snížení hladiny leptinu	Zvýšené riziko dehydratace
Snížení krevního tlaku	Zvýšen možný výskyt nádorového onemocnění
Snížení hladiny kyseliny močové	Častější výskyt zlomenin
Snížení napětí srdečního svalu na samém začátku stahu spojené se snížením komorové zátěže	

Tabulka 1 - přehled pozitivních a negativních účinků inhibitorů SGLT2 (vlastní shrnutí).

3.4.1 Diabetická ketoacidóza

I přesto, že diabetická ketoacidóza může mít i pozitivní účinky díky dodání „superpaliva“ do organismu, v kontextu tématu je řazena mezi účinky negativní. Nejčastěji je identifikována u jedinců s DM1, u nichž dochází k relativnímu nebo absolutnímu nedostatku inzulínu (Wang et al., 2008). Je pravděpodobné, že diabetická ketoacidóza s metabolickou acidózou a ketonurií u pacientů s DM2 je způsobena inhibitory SGLT2 (Clement & Senior, 2016). U těchto pacientů diabetická ketoacidóza není fatální, ale stále je problematická (Zinman et al., 2015). I přesto, že zvýšené množství ketolátek může poskytovat pacientům potenciální výhody pro srdeční a renální funkce, zvýšená produkce ketolátek je i nadále hrozbou pro vznik ketoacidózy. V dnešní době převládá stanovisko, že riziko diabetické ketoacidózy je nízké a přínosy užívání inhibitorů SGLT2 na kardiovaskulární systém stále převažují nad jejich nežádoucími účinky (Handelsman et al., 2016).

3.4.2 Infekce urogenitálního traktu a močových cest

Informace z klinických studií ukazují, že při užívání inhibitorů SGLT2 je několikanásobně (3-5x) zvýšené riziko vzniku genitální infekce, což pravděpodobně souvisí se zvýšením

koncentrace glukózy v urogenitálním traktu (Jabbour et al., 2018). Takto vzniklé infekce jsou obvykle mírně až středně závažné a jsou-li adekvátně léčeny, nevyžadují přerušení léčby pomocí inhibitorů (Thong et al., 2018). Přesto, u starší populace dochází k negativnímu vlivu infekce na kvalitu života (Lega et al., 2019). Inhibitory byly také spojovány se zvýšeným rizikem infekce močových cest (Lega et al., 2019).

4 Závěr

Dodnes žádné antidiabetikum nevykazuje stejně účinný kardioprotektivní přínos jako inhibitory SGLT2. Ačkoli i jiná antidiabetika při podání přinášejí kardioprotektivní přínosy, ani jeden z dodnes užívaných léků nemá přínos tak rozsáhlý jako zmiňované inhibitory.

V této bakalářské práci byl popsán potenciál kardioprotektivních účinků inhibitorů SGLT2 kotransportéru. Analýza předložených studií a klinických výsledků naznačuje silné pozitivní vlivy těchto inhibitorů nejen v rámci léčby DM2, ale také v ochraně a podpoře kardiovaskulárního zdraví širší populace.

Je patrné, že inhibitory SGLT2 vykazují široké spektrum kardiovaskulárních výhod, včetně snížení rizika srdečního selhání, ochrany před ischemickými událostmi a pozitivní vliv na cévní strukturu. Tyto benefity se ukázaly jako nezávislé na jejich primárním hypoglykemickém účinku a naznačují širší terapeutický potenciál těchto léčiv.

Budoucí studie zaměřené na inhibitory SGLT2 by se měly zabývat hlubším porozuměním mechanismů účinku těchto léků na srdce, cévy a ledviny, zejména u pacientů bez diabetu nebo s DM1. Důraz by měl být kladen na zkoumání jejich kardioprotektivních efektů a potenciálu v prevenci srdečního selhání a dalších kardiovaskulárních onemocnění. Další studie by měly zkoumat dlouhodobé účinky těchto léčiv, zejména při kombinované terapii s jinými léky. Identifikace specifických skupin pacientů, které by mohly mít největší prospěch z těchto léků, a zkoumání jejich účinnosti a bezpečnosti u těchto skupin by mělo být také hlavním cílem nových studií. Komparativní studie s jinými terapeutickými přístupy a dlouhodobá sledování účinků těchto inhibitorů by mohly poskytnout důležité informace pro lékařskou praxi a optimalizaci léčby kardiovaskulárních onemocnění.

Snahou této práce bylo poskytnout komplexní přehled o nejnovějších poznatcích o SGLT2 inhibitech, mechanismech jejich účinku a poukázat též na nežádoucí účinky spojené s jejich užíváním. Práce by mohla posloužit jako ucelený zdroj informací pro lékařskou komunitu a podpořit další studie zaměřené na specifické aspekty kardioprotektivních efektů inhibitorů SGLT2, což by mohlo vést k lepšímu porozumění a využití těchto léčiv v léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Závěrem lze konstatovat, že poznatky prezentované v této práci naznačují nadějně možnosti využití inhibitorů SGLT2 jako součásti komplexní strategie pro zachování zdraví srdce a cév. Další studie a klinické experimenty jsou klíčové pro potvrzení těchto zjištění a pro jejich

implementaci do klinické praxe s cílem maximalizovat benefity pro pacienty trpící kardiovaskulárními chorobami.

5 Reference

Publikace označené * jsou přehledové články typu review.

- *Abdul-Ghani, M., Del Prato, S., Chilton, R., & De Fronzo, R. A. (2016). SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG Outcome study. *Diabetes Care*, *39*(5), 717–725.
- Al Jobori, H., Daniele, G., Adams, J., Cersosimo, E., Solis-Herrera, C., Triplitt, C., DeFronzo, R. A., & Abdul-Ghani, M. (2018). Empagliflozin Treatment Is Associated with Improved β -Cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *103*(4), 1402–1407.
- *Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, *15*(7), 539–553.
- Al-Jobori, H., Daniele, G., Cersosimo, E., Triplitt, C., Mehta, R., Norton, L., DeFronzo, R. A., & Abdul-Ghani, M. (2017). Empagliflozin and kinetics of renal glucose transport in healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, *66*(7), 1999–2006.
- Alvarado, F., & Crane, R. K. (1962). Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine, in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta*, *56*(1), 170–172.
- Anker, S. D., Khan, M. S., Butler, J., Ofstad, A. P., Peil, B., Pfarr, E., Doehner, W., Sattar, N., Coats, A. J. S., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Zannad, F., Pocock, S., & Packer, M. (2023). Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. *European Journal of Heart Failure*, *25*(1), 117–127.
- Anson, M., Zhao, S. S., Austin, P., Ibarburu, G. H., Malik, R. A., & Alam, U. (2023). SGLT2i and GLP-1 RA therapy in type 1 diabetes and reno-vascular outcomes: a real-world study. *Diabetologia*, *66*(10), 1869–1881.
- Baartscheer, A., Schumacher, C. A., Wüst, R. C. I., Fiolet, J. W. T., Stienen, G. J. M., Coronel, R., & Zuurbier, C. J. (2017). Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*, *60*(3), 568–573.
- Bidasee, K. R., Zhang, Y., Shao, C. H., Wang, M., Patel, K. P., Deniz Dincer, U. ", & Besch, H. R. (2004). Diabetes Increases Formation of Advanced Glycation End Products on Sarco(endo)plasmic Reticulum Ca 2-ATPase. *Diabetes*, *53*, 463–473.
- Blasco, T., Aramayona, J. J., Alealde, A. I., Catalán, J., Sarasa, M., & Sorribas, V. (2003). Rat kidney MAP17 induces cotransport of Na-mannose and Na-glucose in *Xenopus laevis* oocytes. *American Journal of Physiology*, *285*(4), 799–810.

- *Burki, T. K. (2012). FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *The Lancet*, 379(9815), 507.
- Candrilli, S. D., Davis, K. L., Kan, H. J., Lucero, M. A., & Rousculp, M. D. (2007). Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 21(5), 306–314.
- Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K. H., Arias, P., Niskanen, L., Xie, J., Balis, D. A., Canovatchel, W., & Meininger, G. (2013). Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 382(9896), 941–950.
- Chasis, H., Jolliffe, N., & Smith, H. W. (1993). The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *Journal of Clinical Investigation*, 12(6), 1083–1090.
- Cherney, D. Z. I., J Dekkers, C. C., Barbour, S. J., Cattran, D., Halim Abdul Gafor, A., Greasley, P. J., Laverman, G. D., Kun Lim, S., Luca Di Tanna, G., Reich, H. N., Vervloet, M. G., Geot Wong, M., Gansevoort, R. T., & L Heerspink, H. J. (2020). Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8, 582–593.
- Cherney, D. Z. I., Perkins, B. A., Soleymanlou, N., Maione, M., Lai, V., Lee, A., Fagan, N. M., Woerle, H. J., Johansen, O. E., Broedl, U. C., & Von Eynatten, M. (2014). Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*, 129(5), 587–597.
- Chilton, R., Tikkanen, I., Cannon, C. P., Crowe, S., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Johansen, O. E. (2015). Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(12), 1180–1193.
- Chou, Y. M., Seak, C. J., Goh, Z. N. L., Seak, J. C. Y., Seak, C. K., & Lin, C. C. (2018). Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by dapagliflozin: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 97(25), 11056.
- Clement, M., & Senior, P. (2016). Euglycemic diabetic ketoacidosis with canagliflozin Not-so-sweet but avoidable complication of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use. *Canadian Family Physician*, 62(9), 725–728.
- Coady, M. J., El Tarazi, A., Santer, R., Bissonnette, P., Sasseville, L. J., Calado, J., Lussier, Y., Dumayne, C., Bichet, D. G., & Lapointe, J. Y. (2017). MAP17 Is a necessary activator of renal Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), 85–93.
- Cui, W., Niu, Y., Sun, Z., Liu, R., & Chen, L. (2023). Structures of human SGLT in the occluded state reveal conformational changes during sugar transport. *Nature Communications*, 14(2920).

- Engler, C., Leo, M., Pfeifer, B., Juchum, M., Chen-Koenig, D., Poelzl, K., Schoenherr, H., Vill, D., Oberdanner, J., Eisendle, E., Middeldorf, K., Heindl, B., Gaenger, H., Bode, G., Kirchmeyr, K., Ladner, G., Rieger, L., Koellensperger, U., Schwaiger, A., ... Ebenbichler, C. (2020). Long-term trends in the prescription of antidiabetic drugs: Real-world evidence from the Diabetes Registry Tyrol 2012-2018. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1).
- *Faillie, J. L. (2017). Pharmacological aspects of the safety of gliflozins. *Pharmacological Research*, 118, 71–81.
- Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2014). Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Investigation*, 124(2), 499–508.
- Ferte, L., Marino, A., Battault, S., Bultot, L., van Steenberghe, A., Bol, A., Cumps, J., Ginion, A., Koepsell, H., Dumoutier, L., Hue, L., Horman, S., Bertrand, L., & Beauloye, C. (2021). New insight in understanding the contribution of SGLT1 in cardiac glucose uptake: Evidence for a truncated form in mice and humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 320(2), H88–H853.
- *Filippas-Ntekouan, S., Filippatos, T. D., & Elisaf, M. S. (2018). SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgraduate Medicine*, 130(1), 72–82.
- Forst, T., Guthrie, R., Goldenberg, R., Yee, J., Vijapurkar, U., Meininger, G., & Stein, P. (2014). Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(5), 467–477.
- *Gallo, L. A., Wright, E. M., & Vallon, V. (2015). Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 12(2), 78–89.
- *Ghezzi, C., Loo, D. D. F., & Wright, E. M. (2018). Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*, 61(10), 2087–2097.
- Ghezzi, C., & Wright, E. M. (2012). Regulation of the human Na-dependent glucose cotransporter hSGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol*, 303(3), 348–354.
- Goodwin, G. W., Taylor, C. S., & Taegtmeyer, H. (1998). Regulation of energy metabolism of the heart during acute increase in heart work. *Journal of Biological Chemistry*, 273(45), 29530–29539.
- Gormsen, L. C., Svart, M., Thomsen, H. H., Søndergaard, E., Vendelbo, M. H., Christensen, N., Tolbod, L. P., Harms, H. J., Nielsen, R., Wiggers, H., Jessen, N., Hansen, J., Bøtker, H. E., & Møller, N. (2017). Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: A positron emission tomography study. *Journal of the American Heart Association*, 6(3).

- Guijarro, M. V., Link, W., Rosado, A., Leal, J. F. M., & Carnero, A. (2007). MAP17 inhibits Myc-induced apoptosis through PI3K/AKT pathway activation. *Carcinogenesis*, *28*(12), 2443–2450.
- Habibi, J., Aroor, A. R., Sowers, J. R., Jia, G., Hayden, M. R., Garro, M., Barron, B., Mayoux, E., Rector, R. S., Whaley-Connell, A., & DeMarco, V. G. (2017). Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, *16*(1).
- Han, L., Qu, Q., Aydin, D., Panova, O., Robertson, M. J., Xu, Y., Dror, R. O., Skiniotis, G., & Feng, L. (2022). Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature*, *601*(7892), 274–279.
- *Handelsman, Y., Henry, R. R., Bloomgarden, Z. T., Dagogo-Jack, S., DeFronzo, R. A., Einhorn, D., Ferrannini, E., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., LeRoith, D., Umpierrez, G. E., & Weir, M. R. (2016). American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice*, *22*(6), 753–762.
- Heise, T., Seewaldt-Becker, E., Macha, S., Hantel, S., Pinnetti, S., Seman, L., & Woerle, H. J. (2013). Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *15*(7), 613–621.
- Heusser, K., Tank, J., Diedrich, A., Fischer, A., Heise, T., & Jordan, J. (2023). Randomized Trial Comparing SGLT2 Inhibition and Hydrochlorothiazide on Sympathetic Traffic in Type 2 Diabetes. *Kidney International Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.036>
- Hiraizumi, M., Akashi, T., Murasaki, K., Kishida, H., Kumanomidou, T., Torimoto, N., Nureki, O., & Miyaguchi, I. (2023). Structural insights into the mechanism of the human SGLT2-MAP17 glucose 1 transporter 2 3. *Nature*, *601*(7892), 280–284.
- Hirsch, J. R., Loo, D. D. F., & Wright, E. M. (1996). Regulation of Na⁺/glucose cotransporter expression by protein kinases in *Xenopus laevis* oocytes. *Journal of Biological Chemistry*, *271*(25), 14740–14746.
- *Inzucchi, S. E., Zinman, B., Wanner, C., Ferrari, R., Fitchett, D., Hantel, S., Espadero, R. M., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Johansen, O. E. (2015). SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *12*(2), 90–100.
- Jabbour, S., Seufert, J., Scheen, A., Bailey, C. J., Karup, C., & Langkilde, A. M. (2018). Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *20*(3), 620–628.
- Kamiyama, M., Garner, M. K., Farragut, K. M., & Kobori, H. (2012). The establishment of a primary culture system of proximal tubule segments using specific markers from

- normal mouse kidneys. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 5098–5111.
- Kanai, Y., Lee, W.-S., You, G., Brown, D., & Hediger, M. A. (1994). The Human Kidney Low Affinity Na⁺/glucose Cotransporter SGLT2 Delineation of the Major Renal Reabsorptive Mechanism for D-Glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 93(1), 397–404.
- Kario, K., Okada, K., Kato, M., Nishizawa, M., Yoshida, T., Asano, T., Uchiyama, K., Nijima, Y., Katsuya, T., Urata, H., Osuga, J. I., Fujiwara, T., Yamazaki, S., Tomitani, N., & Kanegae, H. (2019). Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results From the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation*, 139(18), 2089–2097.
- Kern, M., Klötting, N., Mark, M., Mayoux, E., Klein, T., & Blüher, M. (2016). The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(2), 114–123.
- Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Gorman, M., Guarino, P. D., Lovejoy, A. M., Peduzzi, P. N., Conwit, R., Brass, L. M., Schwartz, G. G., Adams, H. P., Berger, L., Carolei, A., Clark, W., Coull, B., Ford, G. A., Kleindorfer, D., ... Winder, T. R. (2016). Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*, 374(14), 1321–1331.
- Klip, A., & Leiter, L. A. (1990). Cellular Mechanism of Action of Metformin. *Diabetes Care*, 13(6), 696–704.
- Kocher, O., Cheresch, P., Brown, L. F., & Lee, S. W. (1995). Identification of a Novel Gene, Selectively Up-Regulated in Human Carcinomas, Using the Differential Display Technique'. *Clinical Cancer Research*, 1(10), 1209–1215.
- Kocher, O., Cheresch, P., & Leet, S. W. (1996). Identification and Partial Characterization of a Novel Membrane-Associated Protein (MAP17) Up-Regulated in Human Carcinomas and Modulating Cell Replication and Tumor Growth. *American Journal of Pathology*, 149(2), 493–500.
- Kohan, D. E., Fioretto, P., Tang, W., & List, J. F. (2014). Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*, 85(4), 962–971.
- Komoroski, B., Vachharajani, N., Boulton, D., Kornhauser, D., Gerald, M., Li, L., & Pfister, M. (2009). Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 85(5), 520–526.
- Krishnan, E. (2009). Hyperuricemia and incident heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 2(6), 556–562.

- Kusaka, H., Koibuchi, N., Hasegawa, Y., Ogawa, H., & Kim-Mitsuyama, S. (2016). Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, *15*(1).
- Lambert, R., Srodulskic, S., Peng, X., Margulies, K. B., Despa, F., & Despa, S. (2015). Intracellular Na⁺ concentration ([Na⁺]_i) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na⁺-glucose cotransport. *Journal of the American Heart Association*, *4*(9).
- Lanaspa, M. A., Giral, H., Breusegem, S. Y., Halaihel, N., Baile, G., Catalán, J., Carrodeguas, J. A., Barry, N. P., Levi, M., & Sorribas, V. (2007). Interaction of MAP17 with NHERF3/4 induces translocation of the renal Na/Pi IIA transporter to the trans-Golgi. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, *292*(1).
- Lee, T. M., Chang, N. C., & Lin, S. Z. (2017). Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radical Biology and Medicine*, *104*, 298–310.
- Lega, I. C., Bronskill, S. E., Campitelli, M. A., Guan, J., Stall, N. M., Lam, K., McCarthy, L. M., Gruneir, A., & Rochon, P. A. (2019). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *21*(11), 2394–2404.
- Lin, B., Koibuchi, N., Hasegawa, Y., Sueta, D., Toyama, K., Uekawa, K., Ma, M. J., Nakagawa, T., Kusaka, H., & Kim-Mitsuyama, S. (2014). Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*, *13*(148).
- Ljunggren, Ö., Bolinder, J., Johansson, L., Wilding, J., Langkilde, A. M., Sjöström, C. D., Sugg, J., & Parikh, S. (2012). Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *14*(11), 990–999.
- Lu, Y., Griffen, S. C., Boulton, D. W., & Leil, T. A. (2014). Use of systems pharmacology modeling to elucidate the operating characteristics of SGLT1 and SGLT2 in renal glucose reabsorption in humans. *Frontiers in Pharmacology*, *5*(274).
- *Lytvyn, Y., Bjornstad, P., Udell, J. A., Lovshin, J. A., & Cherney, D. Z. I. (2017). Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: Potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*, *136*(17), 1643–1658.
- Mahaffey, K. W., Neal, B., Perkovic, V., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondou, N., Shaw, W., Fabbrini, E., Sun, T., Li, Q., Desai, M., & Matthews, D. R. (2018). Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*, *137*(4), 323–334.
- Makarova, E., Górnas, P., Konrade, I., Tirzite, D., Cirule, H., Gulbe, A., Pugajeva, I., Seglina, D., & Dambrova, M. (2014). Acute anti-hyperglycaemic effects of an unripe

apple preparation containing phlorizin in healthy volunteers: A preliminary study. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(3), 560–568.

- *Marx, N., & McGuire, D. K. (2016). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *European Heart Journal*, 37(42), 3192–3200.
- Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N., Kumada, M., Okamoto, Y., Nagaretani, H., Nishizawa, H., Kishida, K., Komuro, R., Ouchi, N., Kihara, S., Nagai, R., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2002). Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *Journal of Biological Chemistry*, 277(40), 37487–37491.
- Mizuno, Y., Harada, E., Nakagawa, H., Morikawa, Y., Shono, M., Kugimiya, F., Yoshimura, M., & Yasue, H. (2017). The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 77, 65–72.
- Nakka, S., & Guruprasad, L. (2012). Structural insights into the active site of human sodium dependent glucose Co-transporter 2: Homology modelling, molecular docking, and 3D-QSAR studies. *Australian Journal of Chemistry*, 65(9), 1314–1324.
- Nalini, D., Karthick, R., Shirin, V., Manohar, G., & Malathi, R. (2015). “Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases - a study from Chennai based Population.” *Thrombosis Journal*, 13(1).
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657.
- Nielsen, R., Møller, N., Gormsen, L. C., Tolbod, L. P., Hansson, N. H., Sorensen, J., Harms, H. J., Frøkiær, J., Eiskjaer, H., Jespersen, N. R., Mellekjaer, S., Lassen, T. R., Pryds, K., Bøtker, H. E., & Wiggers, H. (2019). Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*, 139(18), 2129–2141.
- Niu, Y., Liu, R., Guan, C., Zhang, Y., Chen, Z., Hoerer, S., Nar, H., & Chen, L. (2022). Structural basis of inhibition of the human SGLT2–MAP17 glucose transporter. *Nature*, 601(7892), 280–284.
- Odden, M. C., Amadu, A. R., Smit, E., Lo, L., & Peralta, C. A. (2014). Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(4), 550–557.
- Okada, J., Yamada, E., Saito, T., Yokoo, H., Osaki, A., Shimoda, Y., Ozawa, A., Nakajima, Y., Pessin, J. E., Okada, S., & Yamada, M. (2020). Dapagliflozin inhibits cell adhesion to collagen I and IV and increases ectodomain proteolytic cleavage of DDR1 by increasing ADAM10 activity. *Molecules*, 25(3).
- *Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., & Zannad, F. (2017). Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart

- failure - Proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiology*, 2(9), 1025–1029.
- Penmatsa, A., Wang, K. H., & Gouaux, E. (2013). X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism. *Nature*, 503(7474), 85–90. <https://doi.org/10.1038/nature12533>
- Peters, A. L., Buschur, E. O., Buse, J. B., Cohan, P., Diner, J. C., & Hirsch, I. B. (2015). Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*, 38(9), 1687–1693.
- *Pistelli, L., Parisi, F., Correale, M., Cocuzza, F., Campanella, F., de Ferrari, T., Crea, P., De Sarro, R., La Cognata, O., Ceratti, S., Recupero, T., Ruocco, G., Palazzuoli, A., Imbalzano, E., & Dattilo, G. (2023). Gliflozins: From Antidiabetic Drugs to Cornerstone in Heart Failure Therapy—A Boost to Their Utilization and Multidisciplinary Approach in the Management of Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 12(1).
- Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., Smith, C. D., Hong, G., & Brown, J. (2005). Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes*, 54(12), 3427–3434.
- Rosenstock, J., Aggarwal, N., Polidori, D., Zhao, Y., Arbit, D., Usiskin, K., Capuano, G., & Canovatchel, W. (2012). Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35(6), 1232–1238.
- *Sano, R., Shinozaki, Y., & Ohta, T. (2020). Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(4), 770–782.
- Santos-Gallego, C. G., Requena Ibanez, J. A., Antonio, R. S., Ishikawa, K., Watanabe, S., Belen, M., Botija, P., Javier, A., Salvo, S., Hajjar, R., Fuster, V., & Badimon, J. (2018). Empagliflozin induces a myocardial metabolic shift from glucose consumption to ketone metabolism that mitigates adverse cardiac remodeling and improves myocardial contractility. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(11), 674.
- Sasso, F. C., Pafundi, P. C., Marfella, R., Calabrò, P., Piscione, F., Furbatto, F., Esposito, G., Galiero, R., Gragnano, F., Rinaldi, L., Salvatore, T., D'Amico, M., Adinolfi, L. E., & Sardu, C. (2019). Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: The prospective AIRE Study. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1).
- Sato, T., Aizawa, Y., Yuasa, S., Kishi, S., Fuse, K., Fujita, S., Ikeda, Y., Kitazawa, H., Takahashi, M., Sato, M., & Okabe, M. (2018). The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1).
- *Sattar, N., McLaren, J., Kristensen, S. L., Preiss, D., & McMurray, J. J. (2016). SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*, 59(7), 1333–1339.

- Saydah, S. H., Fradkin, J., & Cowie, C. C. (2004). Poor Control of Risk Factors for Vascular Disease Among Adults With Previously Diagnosed Diabetes. *American Medical Association*, 291(3), 335–342.
- Scafoglio, C., Hirayama, B. A., Kepe, V., Liu, J., Ghezzi, C., Satyamurthy, N., Moatamed, N. A., Huang, J., Koepsell, H., Barrio, J. R., & Wright, E. M. (2015). Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(30), 4111–4119.
- Schulze, P. C., Kratzsch, J., Linke, A., Schoene, N., Adams, V., Gielen, S., Erbs, S., Moebius-Winkler, S., & Schuler, G. (2003). Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 5(1), 33–40.
- Seman, L., Macha, S., Nehmiz, G., Simons, G., Ren, B., Pinnetti, S., Woerle, H. J., & Dugi, K. (2013). Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2(2), 152–161.
- Sha, S., Polidori, D., Farrell, K., Ghosh, A., Natarajan, J., Vaccaro, N., Pinheiro, J., Rothenberg, P., & Plum-Mörschel, L. (2015). Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: Results of a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(2), 188–197.
- *Shattock, M. J., Ottolia, M., Bers, D. M., Blaustein, M. P., Boguslavskyi, A., Bossuyt, J., Bridge, J. H. B., Chen-Izu, Y., Clancy, C. E., Edwards, A., Goldhaber, J., Kaplan, J., Lingrel, J. B., Pavlovic, D., Philipson, K., Sipido, K. R., & Xie, Z. J. (2015). Na⁺/Ca²⁺ exchange and Na⁺/K⁺-ATPase in the heart. *Journal of Physiology*, 593(6), 1361–1382.
- *Staels, B. (2017). Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *American Journal of Cardiology*, 120(1), 28–36.
- Storgaard, H., Gluud, L. L., Bennett, C., Grøndahl, M. F., Christensen, M. B., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. (2016). Benefits and harms of Sodium-Glucose co-Transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 11(11).
- Striepe, K., Jumar, A., Ott, C., Karg, M. V., Schneider, M. P., Kannenkeril, D., & Schmieder, R. E. (2017). Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 136(12), 1167–1169.
- Suzuki, Y., Kaneko, H., Okada, A., Itoh, H., Matsuoka, S., Fujiu, K., Michihata, N., Jo, T., Takeda, N., Morita, H., Kamiya, K., Matsunaga, A., Ako, J., Node, K., Yasunaga, H., & Komuro, I. (2022). Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1).
- Swedberg, K., & Ryden, L. (2016). Treatment of diabetes and heart failure: Joint forces. *European Heart Journal*, 37(19), 1535–1537.

- Tahara, A., Takasu, T., Yokono, M., Imamura, M., & Kurosaki, E. (2016). Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. *Journal of Pharmacological Sciences*, *130*(3), 159–169.
- Tahara, A., Takasu, T., Yokono, M., Imamura, M., & Kurosaki, E. (2017). Characterization and comparison of SGLT2 inhibitors: Part 3. Effects on diabetic complications in type 2 diabetic mice. *European Journal of Pharmacology*, *809*, 163–171.
- Thong, K. Y., Yadagiri, M., Barnes, D. J., Morris, D. S., Chowdhury, T. A., Chuah, L. L., Robinson, A. M., Bain, S. C., Adamson, K. A., & Ryder, R. E. J. (2018). Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit. *Primary Care Diabetes*, *12*(1), 45–50.
- Usman, M. S., Siddiqi, T. J., Anker, S. D., Bakris, G. L., Bhatt, D. L., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Greene, S. J., Januzzi, J. L., Khan, M. S., Kosiborod, M. N., McGuire, D. K., Piña, I. L., Rosenstock, J., Vaduganathan, M., Verma, S., Zieroth, S., & Butler, J. (2023). Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. *Journal of the American College of Cardiology*, *81*(25), 2377–2387.
- Uthman, L., Baartscheer, A., Bleijlevens, B., Schumacher, C. A., Fiolet, J. W. T., Koeman, A., Jancev, M., Hollmann, M. W., Weber, N. C., Coronel, R., & Zuurbier, C. J. (2018). Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*, *61*(3), 722–726.
- Verma, S., Leiter, L. A., Zinman, B., Sharma, A., Mattheus, M., Fitchett, D., George, J., Ofstad, A. P., Kosiborod, M. N., Wanner, C., & Inzucchi, S. E. (2021). Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Failure*, *8*(4), 2603–2607.
- Wang, Z. H., Kihl-Selstam, E., & Eriksson, J. W. (2008). Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes—a population-based study from northern Sweden. *Diabetic Medicine*, *25*(7), 867–870.
- Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *375*(4), 323–334.
- Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A.-M., & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *380*(4), 347–357.
- *Wood, I. S., & Trayhurn, P. (2003). Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition*, *89*(1), 3–9.

- *Wu, P., Wen, W., Li, J., Xu, J., Zhao, M., Chen, H., & Sun, J. (2019). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, 51(8), 487–494.
- Zaccardi, F., Webb, D. R., Htike, Z. Z., Youssef, D., Khunti, K., & Davies, M. J. (2016). Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(8), 783–794.
- Zhao, W., Zhao, T., Chen, Y., Ahokas, R. A., & Sun, Y. (2008). Oxidative stress mediates cardiac fibrosis by enhancing transforming growth factor-beta1 in hypertensive rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 317(1–2), 43–50.
- Zi Cherney, D., Perkins, B. A., Soleymanlou, N., Har, R., Fagan, N., Johansen, E., Woerle, H.-J., Von Eynatten, M., & Broedl, U. C. (2014). The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 13, 28.
- Zinman, B., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Wanner, C., Ferrari, R., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Kempthorne-Rawson, J., Newman, J., Johansen, E., Woerle, H.-J., & Broedl, U. C. (2014). Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovascular Diabetology*, 13(102).
- Zinman, B., Wanner, Ch., & Lachin, J. M. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128.
- Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F. A., Cutrupi, S., Parlongo, S., Malatino, L. S., Bonanno, G., Seminara, G., Rapisarda, F., Fatuzzo, P., Buemi, M., Nicocia, G., Tanaka, S., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2001). Adiponectin, Metabolic Risk Factors, and Cardiovascular Events among Patients with End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 134–141.

Internetové zdroje

<https://www.remedia.cz/rubriky/aktuality/glifloziny-a-srdecni-selhani-co-je-a-bude-noveho-12254/>, srpen 2021