proLékaře.cz | 1.11.2026

Pleiotropné účinky inhibítorov SGLT2 a ich podstata

The pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors and their mechanism

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ **doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.** | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie | Received 13. 3. 2026
Prijaté po recenzii | Accepted 1. 4. 2026

Abstrakt
Inhibítory SGLT2 predstavujú významnú triedu liečiv, ktorých účinky presahujú samotnú kontrolu glykémie a zahŕňajú široké spektrum pleiotropných účinkov. Najlepšie klinicky doložené sú kardiorenálne benefity, najmä redukcia hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a spomalenie progresie chronického ochorenia obličiek, a to aj u pacientov bez diabetu. Okrem toho sa pozorujú priaznivé metabolické a hemodynamické účinky, vrátane mierneho poklesu telesnej hmotnosti, krvného tlaku a hodnôt kyseliny močovej. Mechanistické vysvetlenia týchto efektov zahŕňajú metabolické preprogramovanie, zvýšenú ketogenézu, redukciu oxidačného stresu a moduláciu zápalových a imunometabolických dráh vrátane inhibície inflamasómu NLRP3. Tieto mechanizmy sú však vo veľkej miere podopreté experimentálnymi a translačnými dátami a ich presný podiel na klinickom benefite zostáva nejasný. Inhibítory SGLT2 pravdepodobne zasahujú do komplexného spektra patogénnych procesov charakteristických pre kardio-reno-hepato-metabolický syndróm. Napriek pokroku zostáva potrebný ďalší výskum na presné určenie dominantných mechanizmov účinku.

Kľúčové slová: kardiorenálna ochrana – pleiotropné účinky – inhibítory SGLT2

Abstract
SGLT2 inhibitors represent an important class of therapeutic agents whose effects extend beyond glycemic control and include a broad spectrum of pleiotropic actions. The most robust clinical evidence supports their cardiorenal benefits, particularly the reduction in hospitalizations for heart failure and slowing of chronic kidney disease progression, even in non-diabetic populations. Additionally, favorable metabolic and hemodynamic effects have been observed, including modest reductions in body weight, blood pressure, and serum uric acid levels. Proposed mechanistic explanations include metabolic reprogramming, enhanced ketogenesis, reduction of oxidative stress, and modulation of inflammatory and immunometabolic pathways, including inhibition of the NLRP3 inflammasome. However, these mechanisms are largely supported by experimental and translational data, and their precise contribution to clinical outcomes remains uncertain. SGLT2 inhibitors likely target multiple interconnected pathogenic pathways characteristic of the cardio-renal-hepato-metabolic syndrome. Further research is required to clarify the dominant mediators of their clinical benefits.

Keywords: cardiorenal protection – pleiotropic effects – SGLT2 inhibitors

Úvod

Inhibítory SGLT2 (gliflozíny), ako sú dapagliflozín, empagliflozín a ďalšie, predstavujú štandardnú skupinu liečiv, ktoré znižujú glykémiu inhibíciou spätného vstrebávania glukózy v proximálnom tubule obličiek [2,5]. Ich glykémiu znižujúci účinok je do značnej miery nezávislý od vlastnej sekrécie inzulínu a od citlivosti tkanív na inzulín, čím sa odlišujú od bežných antidiabetík [2,5]. V posledných rokoch sa ukázalo, že klinický prínos inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) presahuje samotnú kontrolu glykémie a zahŕňa komplexné kardiorenálne, metabolické a imunomodulačné mechanizmy [1,2,7,31]. Tento širší súbor od glukózy nezávislých účinkov sa označuje ako pleiotropné pôsobenie [1,2].

Najpresvedčivejšie klinické dôkazy sa týkajú redukcie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, spomalenia progresie chronického ochorenia obličiek a priaznivého ovplyvnenia kardiorenálnych parametrov [2,7,11]. Mechanistické vysvetlenia týchto benefitov, vrátane modulácie zápalu, oxidačného stresu, ketogenézy či imunometa-

proLékaře.cz | 1.11.2026

bolických dráh, však zostávajú predmetom ďalšieho výskumu [1,2,8,10]. Preto je pri interpretácii pleiotropných účinkov potrebné dôsledne rozlišovať medzi klinicky potvrdeným efektom a biologicky plauzibilným mechanizmom, ktorý tento efekt môže sprostredkovať [1,2,8].

Klinicky overené pleiotropné účinky

Kardiovaskulárne účinky

Jedným z najdôležitejších klinických prínosov SGLT2i je ich kardioprotektívny efekt, najmä redukcia rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie (SZ) a pokles kardiovaskulárnej a celkovej mortality [2,7,11]. Tento benefit bol konzistentne preukázaný v rozsiahlych klinických štúdiách a neskorších súhrnných analýzach, a to nielen u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ale aj u osôb bez diabetu so SZ [2,11].

Súčasné prehľadové články zdôrazňujú, že tento účinok patrí medzi najrobustnejšie doložené klinické prínosy celej triedy [2,7,11]. Účinok sa objavuje pomerne skoro po iniciácii liečby, často už v priebehu niekoľkých týždňov, čo poukazuje na význam hemodynamických mechanizmov, ako sú natriuréza, osmotická diuréza a následná redukcia „preloadu" a „afterloadu" a mierny pokles krvného tlaku [4,6,31]. Okrem toho sa uplatňuje aj zníženie aktivity sympatika a modulácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). Tieto účinky môžu viesť k odľahčeniu srdca a zlepšeniu hemodynamickej stability a funkcie myokardu [4,6,32]. Súčasne sa diskutuje možný príspevok zlepšenia energetickej efektivity myokardu, redukcie intersticiálneho preťaženia tekutinou, modulácie zápalu a tlmenia fibrotických procesov, avšak presný podiel jednotlivých mechanizmov na klinickom benefite zostáva nejasný [4,8,10].

Renoprotektívne účinky

Ďalším klinicky pevne podloženým benefitom SGLT2i je nefroprotekcia [2,7,11]. Tá sa prejavuje spomalením poklesu odhadovanej glomerulovej filtrácie, redukciou albuminúrie a spomalením progresie chronického ochorenia obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) [2,7,11]. Renálny benefit sa preukázal u diabetických aj nediabetických pacientov, čo výrazne rozšírilo terapeutické využitie tejto skupiny liečiv mimo pôvodne diabetologického rámca [2,7,11]. Za hlavný vysvetľujúci mechanizmus sa tradične považuje obnova tubuloglomerulárnej spätnej väzby v dôsledku zvýšenej dodávky sodíka do macula densa, čo vedie k vazokonstrikcii aferentnej arterioly a následnému poklesu intraglomerulárneho tlaku a glomerulárnej hyperfiltrácie [2,7].

Popri tom sa diskutuje aj zlepšenie tubulárnej oxygenácie a zníženie hypoxického stresu v renálnom parenchýme, zníženie energetickej náročnosti proximálnych tubulov, modulácia zápalu a antifibrotické účinky [1,8,10,14,15]. Kým prvé z uvedených mechanizmov majú silnejšiu patofyziologickú oporu, protizápalové a antifibrotické vysvetlenia sú zatiaľ podopreté najmä experimentálnymi dátami [10,14,15].

Metabolické a hemodynamické účinky

SGLT2i sa združujú s miernym poklesom telesnej hmotnosti v dôsledku kalorickej straty glukozúriou, s miernym poklesom hladiny sérovej kyseliny močovej a s priaznivým ovplyvnením viacerých parametrov kardiometabolického rizika [2,7]. Často sa pozoruje aj mierny pokles systolického a diastolického tlaku, ktorý pravdepodobne súvisí s natriurézou, osmotickou diurézou a znížením plazmatického objemu [4,6]. Tieto účinky sú z klinického hľadiska relevantné, ich intenzita je však spravidla skôr stredná a samy osebe pravdepodobne nevysvetľujú celé spektrum kardiorenálnych benefitov [2,4,6,7].

Mechanistické vysvetlenia pleiotropných účinkov

Metabolické preprogramovanie a ketogenéza

Jednou z najčastejšie diskutovaných hypotéz je tzv. metabolické preprogramovanie (metabolický substrátový shift), teda relatívny posun substrátového metabolizmu od glukózy smerom k väčšiemu využívaniu mastných kyselín a ketolátok [1,2,8,15]. Tento stav býva opisovaný ako profil pripomínajúci mierne lačnenie (fasting like) a môže súvisieť so zvýšením pomeru glukagón/inzulín, aktiváciou betaoxidácie a zvýšením koncentrácie beta-hydroxybutyrátu [2,8,15]. Zvýšená produkcia ketolátok, najmä beta-hydroxybutyrátu, vedie k efektívnejšiemu využívaniu energie v myokarde a obličkách, zlepšuje mitochondriálnu efektivitu a energetickú bilanciu buniek, a tým potenciálne prispieva k priaznivému funkčnému účinku [4,9,15]. Beta-hydroxybutyrát zároveň pôsobí ako signálna molekula s priamym protizápalovým účinkom prostredníctvom inhibície inflamasómu [32,33]. Takéto zmeny boli dokumentované v experimentálnych modeloch aj v niektorých klinických pozorovaniach [2,9,15]. Substrátový metabolický shift je považovaný za jeden z centrálnych mechanizmov vysvetľujúcich systémové účinky SGLT2i.

Napriek tomu treba zdôrazniť, že „ketone hypothesis" zostáva mechanistickou hypotézou a nemožno ju považovať za definitívne potvrdené hlavné vysvetlenie klinických benefitov tejto liekovej triedy [2,9,15].

Oxidačný stres

Rastúci počet experimentálnych a menších klinických štúdií naznačuje, že SGLT2i môžu znižovať markery oxidačného stresu vrátane reaktívnych foriem kyslíka a lipidovej peroxidácie [10,12,15]. Tento efekt sa často interpretuje ako pravdepodobne skupinový, hoci nie je vždy jasné, či ide o primárny účinok liečby, alebo sekundárny dôsledok zlepšenia metabolického a hemodynamického prostredia [10,12]. Z pohľadu patofyziológie ide o mechanizmus, ktorý by mohol prepájať metabolické a orgánovo-protektívne účinky, ale jeho presná klinická váha zostáva neistá [10,12,15].

proLékaře.cz | 1.11.2026

Zápal, inflamasóm NLRP3 a makrofágy

Jedným z najzaujímavejších smerov výskumu je vplyv SGLT2i na chronický subklinický zápal [8,10,16,33]. Ako už bolo uvedené, experimentálne údaje ukazujú, že beta-hydroxybutyrát môže inhibovať aktiváciu inflamasómu NLRP3, a tým znižovať produkciu prozápalových cytokínov, ako sú IL6, TNFalfa a IL1beta, a viesť k zníženiu expresie chemokínov vrátane MCP1 [9,15,33]. Významná humánna mechanistická štúdia ukázala, že inhibícia SGLT2 môže modulovať aktivitu NLRP3 prostredníctvom zmien v ketolátkach a inzulíne, čo poskytuje dôležitú translačnú oporu pre imunometabolickú hypotézu [9].

Pri dapagliflozíne boli v renálnych experimentálnych modeloch popísané mechanizmy spájajúce bunkový metabolizmus s inhibíciou inflamasómu, vrátane účasti metabolitu itakonátu [14]. Tieto pozorovania podporujú koncept, že časť renoprotektívneho účinku môže byť sprostredkovaná moduláciou metabolicko-zápalových dráh [14,15]. Aj tu však treba zdôrazniť, že ide prevažne o experimentálne dôkazy a ich priamy klinický význam zatiaľ nie je úplne objasnený [10,14].

Okrem NLRP3 boli v prehľadových článkoch opakovane diskutované aj ďalšie dráhy, vrátane NF-kappaB, AMPK/mTOR a JAK/STAT, ako aj zmeny v polarizácii makrofágov od prozápalového M1-fenotypu smerom k protizápalovému M2-fenotypu, čo vedie k útlmu chronického subklinického zápalu typického pre metabolický syndróm [8,10,16,33]. Tieto údaje podporujú hypotézu, že SGLT2i môžu mať imunomodulačný a protizápalový účinok, no väčšina týchto tvrdení vychádza z experimentálnych alebo prehľadových prác, nie z robustných klinických „outcome" štúdií [8,10,16].

Prepojenie metabolizmus–imunita

Súhrnne možno povedať, že SGLT2i pravdepodobne ovplyvňujú metabolické a zápalové dráhy súčasne [8,10,15]. Zvýšenie hladiny ketolátok, zníženie glukotoxicity, zlepšenie bunkovej energetiky a redukcia oxidačného stresu môžu viesť k tlmeniu metabolicky indukovaného subklinického zápalu (metaflammation) [9,10,12,15]. Tento imunometabolický koncept je biologicky veľmi atraktívny a dobre zapadá do dnešného chápania aterosklerózy, SZ a CKD ako chorôb s výraznou metabolicko-zápalovou zložkou [1,8,10,15]. Stále však ide skôr o plauzibilný model než o úplne uzavretý mechanistický dôkaz [8,10,15].

Potenciálne účinky mimo kardiorenálneho systému

Popri overených kardiovaskulárnych a renálnych benefitoch sa diskutujú aj možné priaznivé účinky SGLT2i v ďalších orgánových systémoch.

Na úrovni pečene boli opísané možné priaznivé vplyvy na steatózu, lipotoxicitu a inzulínovú rezistenciu. Pri centrálnom nervovom systéme sa uvažuje o neuroprotektívnych a metabolicky priaznivých účinkoch. Tieto pozorovania sú však zatiaľ menej pevne podložené než kardiorenálne indikácie a vo veľkej miere zostávajú v rovine výskumných hypotéz alebo exploratívnych zistení [1,2,17].

Okrem toho sa popisujú aj ďalšie systémové účinky. SGLT2i sa konzistentne združujú so zvýšením hematokritu a hemoglobínu, čo pravdepodobne súvisí nielen s hemokoncentráciou pri diuréze, ale aj so stimuláciou erytropoézy prostredníctvom zvýšenej produkcie erytropoetínu [2,7,11,18,19]. Tento efekt môže čiastočne prispievať ku kardiovaskulárnym benefitom, najmä u pacientov so srdcovým zlyhávaním [2,11,18].

Ďalej sa pozoruje zníženie hladiny kyseliny močovej, pravdepodobne v dôsledku ovplyvnenia renálneho transportu urátov [2,7,20]. Tento účinok môže mať klinický význam najmä u pacientov s hyperurikémiou alebo dnou [2,7,20].

Na úrovni tukového tkaniva sa v súvislosti s podávaním SGLT2i uvádza redukcia viscerálneho tuku a priaznivá modulácia adipokínov, vrátane poklesu hladiny leptínu a zvýšenia hladiny adiponektínu [1,7,8,21]. SGLT2i môžu tiež viesť aj k čiastočnej aktivácii procesov tzv. browningu, čo je proces, pri ktorom sa biele tukové tkanivo (WAT – White Adipose Tissue) mení na tkanivo podobné hnedému tuku (BAT – Brown Adipose Tissue) prostredníctvom dráh závislých od adenozin monofosfát aktivovanej proteinkinázy (AMPK – Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase) [32,33]. Tieto zmeny môžu prispievať k zlepšeniu inzulínovej senzitivity a k redukcii systémového metabolického stresu. Okrem toho sa preukázalo zlepšenie endotelovej funkcie a redukcia oxidačného stresu, čo má priaznivý vplyv na vaskulárnu integritu a rigiditu [10,12,22,31–33]. Súčasne sa diskutuje aj potenciálny vplyv na autonómny nervový systém, najmä zníženie aktivity sympatika, čo by mohlo prispievať k hemodynamickej stabilizácii a antiarytmickému efektu [4,10,23].

Niektoré práce poukazujú aj na možné antifibrotické účinky v rôznych orgánoch, vrátane srdca, obličiek a pečene, ktoré môžu byť sprostredkované moduláciou zápalových a metabolických dráh [8,10,14,15,24]. V posledných rokoch sa objavujú aj experimentálne údaje o vplyve na črevný mikrobióm a potenciálnych onkometabolických účinkoch, tieto však zatiaľ nemožno považovať za klinicky uznané [1,8,15,25].

Osobitná opatrnosť je potrebná pri tvrdeniach o účinkoch na endokrinné orgány, vrátane štítnej žľazy. V súčasnosti nie sú dostupné dostatočne presvedčivé klinické dôkazy, ktoré by umožňovali považovať tieto účinky za etablovanú súčasť pleiotropného profilu SGLT2i. Takéto tvrdenia by preto mali byť v odbornom texte označené ako hypotetické alebo predbežné [1,2].

Súhrnne možno uvažovať, že SGLT2i zasahujú do viacerých vzájomne prepojených patogénnych dráh, ktoré sú typické pre obezitu a metabolický syndróm. Patria medzi ne najmä metabolicky indukovaný subklinický chronický zápal (metaflammation), oxidačný stres, inzulínová rezistencia, aktivácia RAAS a dysfunkcia tukového tkaniva [1,8,10,15]. Tieto procesy a účinky sú dnes

proLékaře.cz | 1.11.2026

čoraz viac chápané ako súčasť integrovaného patofyziologického kontinua a podporujú koncept tzv. kardio-reno-hepato-metabolického syndrómu ako komplexného cieľa liečby [26,27,30–33].

V tomto kontexte možno pleiotropné účinky SGLT2i interpretovať nie ako izolované orgánovo-špecifické efekty, ale ako výsledok systémového zásahu do spoločného patogénneho podkladu kardiovaskulárnych, renálnych a metabolických ochorení. Súhrnne je teda možné konštatovať, že pleiotropné účinky SGLT2i sú výsledkom komplexnej interakcie hemodynamických, metabolických, protizápalových a neurohormonálnych mechanizmov, pričom významná časť týchto účinkov je nezávislá od úpravy glykémie [31–33]. Ich klinický benefit presahuje rámec tradičnej glukocentrickej liečby diabetu a predstavuje významný posun smerom ku komplexnej terapii kardio-reno-metabolických ochorení [1–3]. Takýto konceptuálny rámec poskytuje plauzibilné vysvetlenie konzistentných kardiorenálnych benefitov pozorovaných naprieč rôznymi klinickými populáciami, vrátane pacientov bez diabetu [2,7,11,26,28,30–33]. Napriek tomu zostáva otázkou, do akej miery sú jednotlivé mechanizmy kauzálne a do akej miery predstavujú sprievodné biologické javy. Presné určenie dominantných mediátorov klinického benefitu bude vyžadovať ďalšie translačné a intervenčné štúdie [1,2,8,10,29].

Limity súčasných poznatkov

Napriek rozsiahlemu objemu klinických a mechanistických dát zostáva viacero otázok otvorených [1,2,8,10]. Nie je napríklad presne známe, ktoré mechanizmy sú kľúčovými mediátormi klinického benefitu a ktoré predstavujú iba sprievodné epifenomény liečby [1,2,8]. Heterogenita medzi jednotlivými molekulami, rozdiely medzi experimentálnymi modelmi a humánnymi dátami, ako aj rozdielna kvalita dôkazov pre jednotlivé navrhované dráhy sťažujú definitívny záver [1,2,8,10]. Prehľadové práce z roku 2025 zdôrazňujú, že viaceré mechanizmy sú pravdepodobne aditívne a navzájom prepojené, no ich relatívny význam nie je úplne definovaný [1,2,8].

Ďalším limitom je, že časť literatúry používa pojem pleiotropný účinok veľmi široko a zahŕňa doň takmer všetky od glukózy nezávislé zmeny [1,2,8]. Pre akademický text je preto vhodnejšie rozlišovať medzi klinicky potvrdenými kardiorenálnymi benefitmi, sprievodnými metabolickými a hemodynamickými efektmi, a navrhovanými molekulárnymi mechanizmami, ktoré ich môžu čiastočne sprostredkovať [1,2,8].

Záver

SGLT2i predstavujú terapeutickú triedu s pevne preukázaným klinickým prínosom v liečbe srdcového zlyhávania, chronického ochorenia obličiek a v modernej kardiometabolickej medicíne [2,7,11]. Ich účinky presahujú samotnú úpravu glykémie a zahŕňajú hemodynamické, metabolické a pravdepodobne aj protizápalové a imunometabolické/imunomodulačné mechanizmy [1,2,8,10]. Najlepšie klinicky doložené sú kardiorenálne benefity, zatiaľ čo mechanizmy ako metabolické preprogramovanie, ketogenéza, inhibícia inflamasómu NLRP3, modulácia makrofágov a redukcia oxidačného stresu zostávajú vo významnej miere podopreté „iba“ experimentálnymi a translačnými údajmi [8,9,10,14,15].

Budúci výskum by mal presnejšie určiť, ktoré z týchto mechanizmov sú skutočnými mediátormi klinického benefitu a ktoré predstavujú sprievodné biologické javy [1,2,8,10]. Napriek týmto otvoreným otázkam už dnes SGLT2i patria medzi najvýznamnejšie liekové skupiny súčasnej internej medicíny a ich význam presahuje diabetológiu do kardiológie a nefrológie [2,7,11]. SGLT2i tak predstavujú paradigmatický príklad liečiv zameraných na komplexný kardio-reno-hepato-metabolický syndróm, pričom ich účinok presahuje rámec tradičnej glukocentrickej koncepcie liečby diabetu [30–33].

Literatúra

1. Checa-Ros A, Okojie O-J, D'Marco L. SGLT2 Inhibitors: Multifaceted Therapeutic Agents in Cardiometabolic and Renal Diseases. Metabolit 2025; 15(8): 536. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo15080536>.

2. Hanke J, Romejko K, Niemczyk S. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Diabetes and Beyond: Mechanisms, Pleiotropic Benefits, and Clinical Use-Reviewing Protective Effects Exceeding Glycemic Control. Molecules 2025; 30(20): 4125. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules30204125>.

3. Carney EF. Effects of SGLT2 inhibitors on the metabolic environment and uraemic toxins. Nat Rev Nephrol 2024; 20(3): 155. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581–024–00814–4>.

4. Elrakaybi A, Laubner K, Zhou Q et al. Cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors – Do anti-inflammatory mechanisms play a role? Biochem Pharmacol 2022; 206: 115301. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115301>.

5. Velliou M, Polyzogopoulou E, Ventoulis I et al. Clinical pharmacology of SGLT-2 inhibitors in heart failure. Expert Rev Clin Pharmacol 2023; 16(2): 149–160. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2023.2173574>.

6. Da Porto A, Bulfone L, Sechi L. Antihypertensive Effects of SGLT2-Inhibitors: Considerations for Clinical Practice. Curr Vasc Pharmacol 2024; 22(4): 231–233. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0115701611274645231208102130>.

7. Scheen AJ. GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: Pleiotropic Cardiometabolic Effects and Add-on Value of a Combined Therapy. Drugs 2024; 84(11): 1347–1364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265–024–02090–9>.

8. Shu B, Chen X, Liu Z et al. Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Focus on Macrophage-Mediated Action. Pharmacol Res 2025; 222: 108046. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2025.108046>.

9. Kim SR, Lee SG, Kim SH et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat Commun 2020; 11(1): 2127. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467–020–15983–6>.

10. Mashayekhi M, Safa BI, Gonzalez MS et al. Systemic and organ-specific anti-inflammatory effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Trends Endocrinol Metab 2024; 35(5): 425–438. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.003>.

11. Kommu S. The Role of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure Outcomes in Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Pharmacol 2024; 83(2): 158–166. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000001511>.

12. Wang D, Yang J, Yang M et al. The effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on biomarkers of inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of rando-

proLékaře.cz | 1.11.2026

mized controlled trials. Front Pharmacol 2022; 13: 1045235. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.1045235>.

13. Gohari S, Ismail-Beigi F, Mahjani M et al. The effect of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on blood interleukin-6 concentration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Endocr Disord 2023; 23(1): 257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902–023–01512–1>.

14. Ke Q, Shi C, Lv Y et al. SGLT2 inhibitor counteracts NLRP3 inflammasome via tubular metabolite itaconate in fibrosis kidney. FASEB J 2022; 36(1): e22078. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202100909RR>.

15. Bonnet F, Scheen A. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. Diabetes Metab 2018; 44(6): 457–464. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>.

16. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E et al. Anti-Inflammatory Effects of SGLT2 Inhibitors: Focus on Macrophages. Int J Mol Sci 2025; 26(4): 1670. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26041670>.

17. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E et al. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. Molecules 2021; 26(23): 7213. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26237213>.

18. Mazer CD, Hare GM, Connelly PW et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. Circulation 2020; 141(8): 704–707. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235>.

19. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by SGLT2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. Circulation 2019; 139(17): 1985–1987. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038820>.

20. Zhao Y, Xu L, Tian D et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2018; 20(2): 458–462. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13101>.

21. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2014; 16(2): 159–169. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12189>.

22. Solini A, Giannini L, Seghieri M et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study. Cardiovasc Diabetol 2017; 16(1): 138. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–017–0621–8>.

23. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: A novel mechanism for cardiorenal protection. JACC Basic Transl Sci 2020; 5(2): 169–179. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.11.007>.

24. Tian J, Zhang M, Suo M et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPKα/TGF-β/Smad signalling in type 2 diabetic rats. J Cell Mol Med 2021; 25(16): 7642–7659. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/jcmm.16601>.

25. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(62). Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933–018–0708-x>.

26. Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: New Insights From DECLARE-TIMI 58. Circulation 2019; 139(22): 2537–2541. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032099>.

27. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. Circulation 2022; 146(18): 1383–1405. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>.

28. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.

29. Heerspink HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int 2018; 94(1): 26–39. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>.

30. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023. Forum Diab 2023; 12(2): 93–133.

31. Braunwald E. SGLT2 Inhibitors: The Statins of the 21st Century. N Engl J Med 2022; 386(21): 2024–2034. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2115011>.

32. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol 2021; 83: 503–528. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1146/annurev-physiol-031620–095920>.

33. Schönberger E, Mihaljević V, Steiner K et al. Immunomodulatory Effects of SGLT2 Inhibitors—Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Aging. Trends Endocrinol Metab 2025. Int J Environ Res Public Health 2023; 20(17): 6671. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.3390/ijerph20176671>.