

ketózy navíc poskytuje více času, aby se renální dysfunkce projevila. Hlavními renálními abnormalitami spojenými s glifloziny jsou porucha sekrece H^+ v proximálním tubulu, porucha amoniogeneze a ztráty solí ketokyselin močí.

Porucha sekrece H^+ v proximálním tubulu

Glifloziny kromě transportéru SGLT2 inhibují též sodíko-vodíkový výměník (NHE3) v proximálním tubulu, který je hlavním zdrojem sekrece H^+ a následné reabsorpce filtrovaného bikarbonátu v proximálním tubulu. Koncentrace bikarbonátu i pH moči se po podání SGLT2i v experimentu skutečně zvýšily, avšak nikoli po inaktivaci tubulárně specifického genu NHE3 [30]. Při dlouhodobém podávání gliflozinů však tento efekt nebyl patrný, zřejmě v důsledku kompenzačního zvýšení exprese genu pro NHE3. Výměník NHE3 je též zodpovědný za podstatnou část resorpce sodíku v proximálním tubulu a za mírný natriuretický účinek gliflozinů [30].

Porucha renální amoniogeneze

Druhou složkou poruchy acidifikace ledvin je snížená amoniogeneze. Amoniak představuje hlavní pufr v ledvinných tubulech. Intraluminálně váže ionty H^+ , čímž zabraňuje poklesu pH a umožňuje další sekreci H^+ .

V glomerulech je filtrováno velké množství bikarbonátu. Ionty H^+ secernované v tubulech se ihned váží s bikarbonátem, čímž je bikarbonát rezorbován. Pokud již v tubulech není přítomen žádný bikarbonát, je pro další eliminaci iontů H^+ a souběžnou renální neogenezi bikarbonátu

nezbytný amoniak vytvářený buňkami tubulů [31]. S každým secernovaným iontem H^+ se v tubulárních buňkách disociací kyseliny uhlíčné zároveň vytvoří nový iont HCO_3^- , který v organismu zůstává, a H^+ je vyloučen močí jako NH_4^+ . Tímto způsobem v ledvinách probíhá aktivní eliminace kyselin nad rámec pouhé resorpce filtrovaného bikarbonátu.

Amoniak vzniká v renálních tubulech deaminací glutaminu za vzniku α -ketoglutarátu, který je zmetabolizován v citrátovém cyklu. V citrátovém cyklu dochází též k redukci NAD^+ na NADH, jež je nakonec reoxidován v dýchacím řetězci za vzniku ATP. V případě dostatku ATP v tubulární buňce je reoxidace NADH blokována. Tím chybí NAD^+ , což blokuje citrátový cyklus i deaminaci glutaminu a s ním spojenou produkci amoniaku [32, 33]. Snížení amoniogeneze při léčbě glifloziny nastává několika mechanismy [17], které souvisejí s nadbytkem ATP v tubulárních buňkách.

Blokáda SGLT2 i NHE3 podstatně snižuje přísun sodíku do buněk proximálního tubulů. Sodík pak nemusí být odčerpáván Na-K ATPázou v bazolaterální membráně, která tak spotřebuje méně ATP, který se hromadí v buňce [20]. Nízká reabsorpce sodíku v proximálním tubulu navíc zvyšuje dodávku sodíku a chloridů do distálního tubulu, což vede prostřednictvím tubuloglomerulárního feedbacku k poklesu glomerulární filtrace, čímž se dále snižuje přísun sodíku do buněk proximálních tubulů [34]. Při zvýšené lipolýze dále vznikají mastné kyseliny, které jsou využívány i tubulárními buňkami, čímž v nich roste koncentrace ATP [35, 36]. Konečně ketokyseliny filtrované v glomerulech jsou resorbovány a využívány tubulárními buňkami za vzniku ATP. Efekt byl prokázán v experimentu, kdy infuze ketokyselin i jejich lokální aplikace na tkáňové řezy rychle a výrazně zpomalily amoniogenezi [37, 33]. Fyziologický význam inhibice amoniogeneze ketokyselinami spočívá ve snížení amoniogeneze při dlouhodobém hladovění, což představuje účinek šetřící proteiny [10].

Ztráty solí ketokyselin v moči

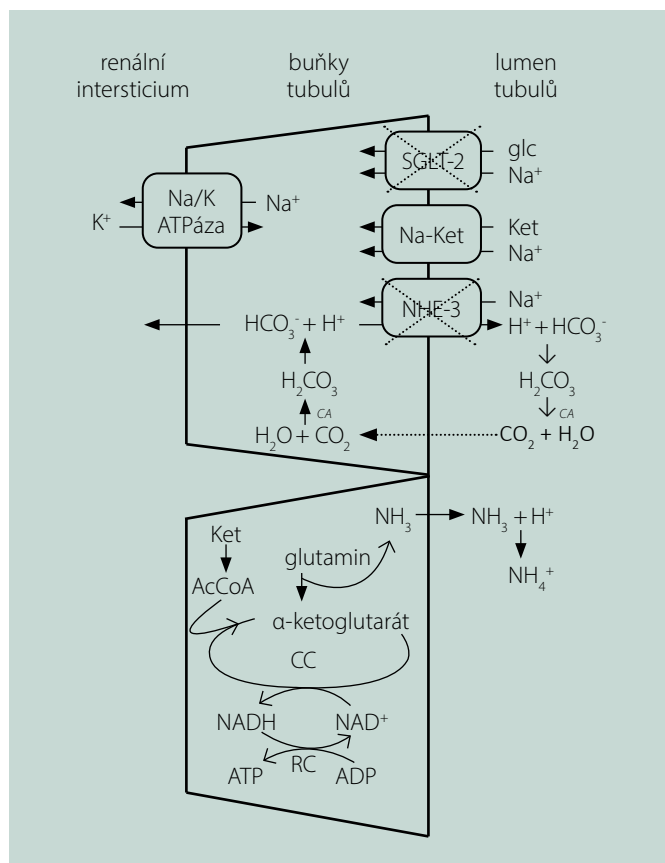
Ačkoli ketokyseliny samy amoniogenezi inhibují, acidóza je jejím ještě silnějším stimulem. Proto se amoniogeneze při klasické DKA několikanásobně zvyšuje [38]. To umožňuje vylučování neresorbovaných ketokyselin ve formě amonných solí, čímž se zmírňují negativní acidobazické účinky.

Je tomu tak proto, že vytvořená ketokyselina je okamžitě neutralizována bikarbonátem, čímž se vytvoří 1 molekula aniontu ketokyseliny a spotřebuje 1 molekula HCO_3^- . Naopak při renální tvorbě a vylučování NH_4^+ 1 molekula HCO_3^- vznikne [10, 24]. Pokud se tedy ketokyseliny vylučují močí ve formě amonné soli (NH_4^+ -Ket, tedy β -hydroxybutyrát nebo acetoacetát amonný), nemá celý proces vzniku a eliminace ketokyseliny žádné acidobazické důsledky. Pokud je však amoniogeneze inhibovaná, jako při léčbě glifloziny, ketokyseliny opouštějí ledviny ve formě sodné nebo draselné soli (Na-Ket nebo K-Ket), aniž by došlo k regeneraci bikarbonátu. Celý řetězec procesů popisuje následující rovnice, kde H-Ket je ketokyselina a Na-Ket její sodná sůl.

tvorba H-Ket játry $\rightarrow H\text{-Ket} + NaHCO_3 \rightarrow Na\text{-Ket} + H_2O + CO_2 \rightarrow$ eliminace Na-Ket ledvinami

Výsledkem je efektivní ztráta bikarbonátu sodného, což vede k acidóze bez změny anion gap, jak bylo vysvětleno výše. Pokles natremie však

Obr. 2. Mechanismy SGLT2i navozené renální metabolické dysfunkce



Vysvětlivky: CC – citrátový cyklus, RC – dýchací řetězec, Na-Ket – sodná sůl ketokyseliny, AcCoA – acetylkoenzym, CA – karboanhydráza