

Glifloziny mají velmi zajímavou historii (2). Jejich základem je florizin, který byl objeven v první polovině 19. století jako sloučenina obsažená v kůře jabloní. Chemicky patří mezi polyfenoly a vedle kůry je obsažen i v nezralých plodech a listech jabloně. V 19. století ještě neexistoval farmaceutický průmysl, a proto byla snaha najít sloučeniny s léčebným účinkem v přírodě. U florizinu se v té době zdálo, že jde o slepou uličku, po podání experimentálním zvířatům i zdravým dobrovolníkům působil glykosurií. V době, kdy inzulin stále ještě čekal na svůj objev a patofyziologie diabetu byla zcela neznámá, se zdálo, že florizin je sloučenina diabetogenní. V roce 1886 si von Mering poprvé všiml, že florizin snižuje hladinu cukru v krvi pokusných psů (3). Ve 30. letech 20. století používal florizin k výzkumným účelům Homer Smith, „otec moderní nefrologie“, po dalších 30 letech byl objasněn mechanismus účinku florizinu na buněčné úrovni: blokáda sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT). Pomohlo k tomu studium renální glykosurie, která je způsobena genetickým defektem SGLT. Vedle transportéru v ledvinách, nyní označovaného jako SGLT2, byl objeven i podobný mechanismus ve střevě, označovaný jako SGLT1.

Florizin sám o sobě je jako lék pro klinickou praxi nepoužitelný, především pro nízkou biologickou dostupnost po perorálním podání. V roce 2002 byl syntetizován první syntetický analog florizinu vhodný pro klinické použití – selektivní inhibitor SGLT2, dapagliflozin. V Evropě byl schválen k léčbě diabetu 2. typu v roce 2012, v USA o 2 roky později. Krátce poté následovaly další podobné molekuly – kanagliflozin v roce 2013 a empagliflozin schválený 2014. V roce 2015 byla publikována studie EMPA-REG OUTCOME, která jako první ukázala příznivé účinky blokády SGLT mimo efekt na diabetes: 38% snížení relativního rizika úmrtí na kardiovaskulární komplikace (KVK), 35% redukci hospitalizací pro srdeční selhání a 32% redukci mortality z jakékoliv příčiny (4). Všechny počáteční studie s glifloziny ukazovaly i příznivý efekt na ledviny, především snížení proteinurie. V roce 2020 byla publikována první velká studie s dapagliflozinem zaměřená na ledviny bez ohledu na přítomnost diabetu: DAPA-CKD (5). Ukázala 44% snížení relativního rizika renálně-specifického výstupu, tj. 50% snížení odhadované glomerulární filtrace (eGF), selhání ledvin s potřebou náhrady funkce ledvin dialýzou nebo úmrtí z renálních příčin. Vedle toho potvrdila pokles rizika úmrtí z jakékoliv příčiny, prakticky ve stejném rozsahu jako předchozí studie, tentokrát o 31 %. Meta-analýza z roku 2022 identifikovala celkem 13 velkých studií s glifloziny, které zahrnovaly celkem 90 409 diabetických i nediabetických pacientů (6). Souhrnný efekt byla 37% redukce rizika progresu renálního onemocnění. Progrese byla definována jako více než 50% pokles eGF od randomizace, trvalý pokles eGF pod 15 ml/min (= 0,25 ml/s), potřeba náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací ledviny a úmrtí na selhání ledvin. Období 2015 až 2022 tak zcela nově definovalo pojem nefroprotektce a zásadně změnilo pohled na CKD.

Pojďme se podívat na to, co je příčinou tohoto převratu a proč mají nefrologové glifloziny tak rádi. Fyziologickou funkcí SGLT2 je reabsorpce glukózy v proximálním tubulu ledviny. Za normálních okolností jde o cca 90% glukózy profiltrované v glomerulech. SGLT1 je v průběhu nefronu umístěn více distálně, vychytává pouze 10% glukózy, která unikla reabsorpci pomocí SGLT2. Při selektivní blokáde SGLT2 se aktivita SGLT1 zvýší až na 40 %. To má v praxi velký význam, užívání gliflozinů nevede ke

kompletní ztrátě glukózy a pacient tak není ohrožen hypoglykemií (7). Glifloziny uvedené na trh se liší právě v poměru inhibice SGLT1 a SGLT2. Dosud popsáný efekt je přínosem hlavně pro diabetology, vylučování glukózy močí zlepšuje kontrolu diabetu.

Pro vysvětlení nefroprotektivního efektu musíme jít dále do fyziologie ledvin. Klíčovým mechanismem nefroprotektce je snížení intraglomerulárního tlaku, tento děj poprvé popsal Brenner před více než 40 lety (8). Částečná ztráta funkce ledvin z jakékoliv příčiny vede k adaptivním hemodynamickým změnám, které přispívají ke konečné destrukci zbylých glomerulů, nezávisle na původním onemocnění. Ztráta glomerulů vede ke zvýšení krevního průtoku ve zbytku ledviny, zvýšení intraglomerulárního tlaku a postupně i k morfologickým změnám (9). Ty jsou nejprve ultrastrukturální, splývání pedicel epiteliálních buněk (podocytů), později jsou patrné i ve světelné mikroskopii. Tady můžeme vidět expanzi mesangia, jeho hyalinizaci a v konečné fázi sklerotizaci celého glomerulu. Jednoduchým jazykem můžeme říct, že zbytek ledviny se snaží nahradit ztracenou tkáň zvýšeným výkonem a jako u každého stroje vede i u ledvin tento zvýšený výkon k rychlejšímu opotřebení a posléze poškození. Ledvina se „chová“ tak, že pro okamžité zvýšení GF po ztrátě části glomerulů obětuje svoji budoucnost. První známkou popsaného děje, kterou můžeme zachytit v klinické praxi, je narůstající proteinurie. Poškozené glomeruly propouštějí bílkoviny, nejdříve o malé velikosti, proto je nejcitlivějším testem vyšetření albuminurie.

Patofyziologickým mechanismem, který se zde uplatňuje, je tubuloglomerulární zpětná vazba. To je zpětnovazební mechanismus, který slouží k udržení stabilní hodnoty GF za podmínek kolísání systémového krevního tlaku. V situaci, kdy krevní tlak poklesne, sníží se GF a do oblasti makula densa (MD) se dostává menší množství natria. Tento signál vede k aktivaci juxtaglomerulárního aparátu (JGA), který je „výkonnou“ složkou autoregulace. Čím je možné filtraci v glomerulech zvýšit? Na úrovni organismu zvýšením krevního tlaku, na úrovni ledvin otevřením přírodní tepénky glomerulu (vazodilatací vas afferens). Zvýšení systémového tlaku obstará aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), zvýšení průtoku krve glomerulem zajišťuje souhra několika parakrinně působících látek jako jsou prostaglandiny, dopamin, kalcium a angiotensin II. Tím se zvýší filtrační tlak a předchází úroveň GF je zachována. Pokud jde o krátkodobý jev, je všechno v pořádku.

Problém nastává, když se jedná o dlouhodobou aktivaci JGA. K lepšímu pochopení je vhodný popis tohoto děje u diabetika. Při hyperglykemii je zvýšené množství glukózy profiltrováno v glomerulech do primitivní moči a SGLT2 ve snaze vrátit co největší podíl zpět do oběhu, musí společně s glukózou transportovat i velké množství sodíku, jde o sodíko-glukózový kotransport, obě molekuly jsou transportovány současně a ve stejném směru. Tím se sníží koncentrace sodíku, který se dostává v primitivní moči do oblasti MD. Snížená koncentrace sodíku v moči je „překládána“ jako ohrožení GF. Snížilo se množství sodíku, tudíž byla nižší filtrace, je třeba začít něco dělat pro její zvýšení, to je „úvaha“ autoregulačního mechanismu. Přichází již popsaná aktivace JGA a zvýšení filtračního tlaku. Diabetes ale vyléčit neumíme, takže aktivace JGA trvá dlouhé roky. A tady je právě místo pro nefroprotektivní účinek gliflozinů. Zablokováním SGLT2 zvýší koncentraci sodíku v proximálním tubulu, MD dostává signál „vše je v pořádku“ a aktivace JGA se nekoná,