

v krvním tlaku a plazmatickém objemu udržována v relativně konstantní úrovni. Působením inhibitorů SGLT2 receptoru dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast macula densa vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tlaku a glomerulární hypertenze (21).

První průlomové výsledky ve smyslu renoprotektivního efektu i u nediabetických nefropatií přinesla studie DAPA-CKD, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020. Šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, která zařadila 4 304 pacientů, a v níž dapagliflozin (10 mg) v porovnání s placebem snížil u pacientů s CKD stadia 2–4 nezávisle na přítomnosti DM 2. typu léčených ACEI nebo ARB riziko zhoršení renálních funkcí a úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin o 39 %. Studie také prokázala snížení celkové mortality o 31 % (22).

Kardioprotektivní účinky gliflozinů

Protektivní účinky na kardiovaskulární systém jsou přisuzovány ovlivnění tří cílových orgánů, tj. ledvin, pankreatu a vlastních kardiomyocytů.

Pozitivní ovlivnění KV systému může být vysvětleno více účinky inhibitorů SGLT2 receptoru v ledvinách, zahrnujících snížení glomerulární hyperfiltrace, modulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a zvýšením hladiny erythropoetinu. U diabetiků s glomerulární hyperfiltrací je přítomen zvýšený průtok krve ledvinami (RBF), který může být až o 60 % vyšší než u zdravých jedinců. Za normálních okolností RBF činí 25 % srdečního výdeje, a tak pokles RBF působením gliflozinů může vést k promptnímu a příznivému efektu na přetížení myokardu. Například snížení RBF o 30 % u hyperfiltrujících diabetiků 1. typu odpovídá poklesu srdečního výdeje o zhruba 8 %. Redukce RBF může být jedním z faktorů vedoucích ke zvýšení hladiny erythropoetinu. K tomuto efektu nepochybně přispívá současný účinek v ledvinách, s navozením zvýšené hladiny hemoglobinu a hematokritu z důvodu sníženého plazmatického objemu, s žádoucím zlepšením oxygenace tkání a srdečního návratu (preloadu). Popsaný účinek může být jedním z vysvětlení nepřítomnosti aktivace sympatického nervového systému, což je doloženo stabilní tepovou frekvencí.

Hodnocení účinku inhibitorů SGLT2 receptoru na osu RAAS je modifikováno faktem, že většina pacientů užívá některý z blokátorů této osy (ACEI, inhibitor angiotenzin konvertující enzym, nebo ARB, blokátor receptoru AT1 pro angiotenzin II). Z důvodu zvýšené nabídky Na⁺ v oblasti macula densa je rovněž diskutována možnost suprese sekrece reninu.

Z dalších popisovaných účinků inhibitorů SGLT2 receptoru je známé ovlivnění sekrece glukagonu v alfa-buňkách pankreatu. Vliv glukagonu na srdeční funkci je široce diskutován, s pravděpodobným přispěním glukagonu ke zvýšení tvorby ketolátů v játrech s následným zvýšením cirkulujících ketolátů a možným potencionálním rizikem vzniku euglykemické ketoacidózy. Ketolátky představují efektivnější zdroj ATP (adenozintrifosfátu), a tedy substrát energie pro myokard, ve srovnání s oxidací mastných kyselin.

Kromě výše popsaných efektů je dále studován přímý účinek inhibitorů SGLT2 receptoru na kardiomyocyty, a to vedlejší cestou ovlivněním sodíko-vodíkového kanálu 1 (NHE1) snižujícího množství sodíku v cytosolu a ovlivňujícího současně transport intracelulárního vápníku do mitochondrií.

Efekt na celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byl opakovaně dokumentován v řadě studií. Na základě dat z provedených metaanalýz k hodnocení primární a sekundární prevence vzniku KV a renálních příhod byl prokázán statisticky významně nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání (o 31 %) a omezení progresu renálního postižení (o 45 %). Účinek gliflozinů se dále významně projevuje ve sdruženém ukazateli manifestace aterosklerózy (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin), a to snížením o 11 % (11, 21, 23).

Ketoanalog esenciálních aminokyselin

V chronické renální insuficienci byly opakovaně dokumentovány nálezy abnormálních hladin některých aminokyselin v plazmě a kosterním svalu. Bývají zjišťovány nízké koncentrace především esenciálních aminokyselin, zatímco hladina některých neesenciálních bývá zvýšena (24).

Použití esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v klinické praxi je těsně spojeno se stanovením minimálního denního potřebného množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 3.

Významným pokrokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich keto- a hydroxyanalogy (KA). Uskutečněné studie využily mechanismu reverzibilní transaminace vybraných esenciálních aminokyselin. Podáváním bezdusíkatých „uhlíkových koster“ esenciálních aminokyselin ve formě jejich keto- a hydroxyanalogů vedlo jak k výraznému snížení příjmu exogenního dusíku do organismu, tak k využití části dusíku retinované močovinou k aminaci těchto aminokyselin (25).

U nás dostupné přípravky mají ketoanalog vázána ve formě kalciových solí, což znamená při obsahu např. 50 mg kalcia v 1 tbl. nezanedbatelný přísun kalcia (přípravek keto- a hydroxyaminokyselin, dietetikum, potravina pro zvláštní účely).

Velikost dávky ketoanalog a esenciálních aminokyselin je závislá na bílkovinném složení diety, hmotnosti nemocného a jeho nutričním stavu. Při neselektivní nízkobílkovinné dietě obsahující 0,6–0,8 g bílkovin/kg/den se udává dávka 0,1–0,2 g aminokyselin/kg/den. Minimální dávka nezbytná k udržení dusíkové rovnováhy při naší dietě činila 4,8 g/den (10).

Tab. 3. Minimální denní potřebné množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob

Isoleucin	700 mg/den
Leucin	1 100 mg/den
Valin	800 mg/den
Lysin	800 mg/den
Methionin/cystin	1 100 mg/den
Fenylalanin/tyrosin	1 100 mg/den
Threonin	500 mg/den
Tryptofan	250 mg/den