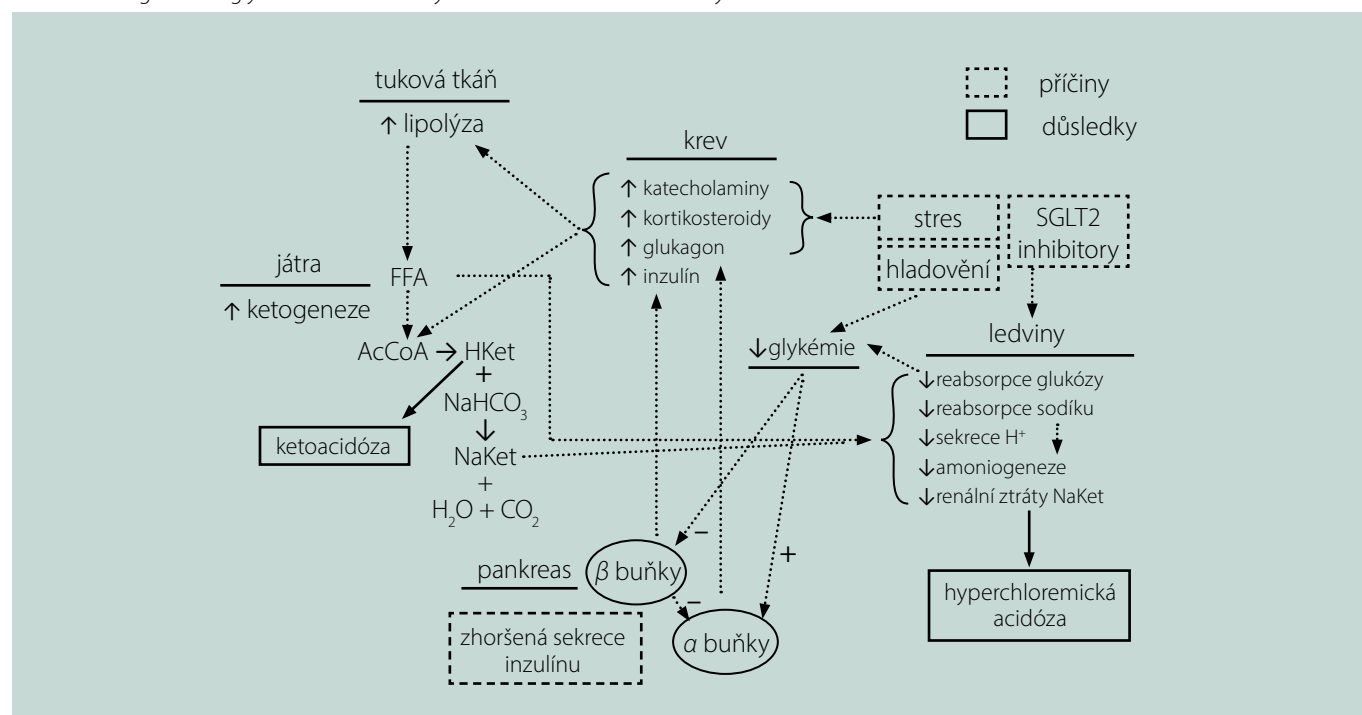


Obr. 1. Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory



Vysvětlivky: AcCoA – acetylkoenzym A, FFA – volné mastné kyseliny, HKet – ketokyseliny, NaKet – sodná sůl ketokyseliny

acidózu (Obr. 1). Mezi nejdůležitější z nich patří zvýšená ketogeneze, snížená renální amoniogeneze se sníženou renální eliminací H^+ a snížená renální reabsorpce filtrovaných ketolátů. Protože glykémie nebývá příliš zvýšena, je stav označován jako euglykemická ketoacidóza. Podstatnou složkou acidózy však může být hyperchloremická acidóza, jak dokumentuje několik publikovaných případů [18, 19]. Základní rozdíly mezi klasickou DKA a euglykemickou ketoacidózou shrnuje Tab. 2.

Zvýšená ketogeneze

Zvýšená ketogeneze je prvotní událostí při rozvoji glifloziny indukované acidózy. Glykosurie snižuje hladinu glukózy v krvi, což tlumí sekreci inzulínu a zvyšuje sekreci glukagonu [16], podobně jako při hladovění [10]. Nízký poměr inzulínu a glukagonu stimuluje lipolýzu a uvolňování mastných kyselin z adipocytů a tvorbu ketolátů a glukoneogenezi v játrech [16, 20, 21, 22].

Přesné mechanismy zvýšené sekrece glukagonu nejsou zcela objasněny [23]. Přímá stimulace α -buněk pankreatu nízkou glykemií [21] je provázána i jejich nepřímou parakrinní stimulací prostřednictvím snížené sekrece inzulínu β -buněk [24]. Některé studie naznačují, že i samy glifloziny mohou stimulovat sekreci glukagonu, neboť α -buněk pankreatu exprimují transportéry SGLT2 [25, 26]. Jiné studie to však nepotvrdily [27].

Nízká hladina inzulínu a zvýšená hladina glukagonu však samy o sobě ke spuštění ketogeneze nestačí. Pro její rozvoj byla u potkanů léčených SGLT2i nezbytná jak inzulínopenie, tak dehydratace [20]. Blokování účinku katecholaminů a kortikosteroidů i infuze tekutin k eliminaci dehydratace totiž zcela eliminovaly ketogenezi, a to i přes nezměněnou hladinu inzulínu a glukagonu. Tyto skutečnosti reflektuje tzv. two-hit hypotéza ketogeneze vyvolané SGLT2i: Zvýšená hladina stresových hormonů glukokortikoidů a katecholaminů vyvolaná dehyd-

ratací vede k lipolýze a ketogenezi při současně nízké hladině inzulínu v důsledku nízké glykémie.

SGLT2i navíc narušují autoregulační mechanismus, který jinak zabraňuje nadměrné tvorbě ketolátů. Bez SGLT2i vede glukoneogeneze indukovaná katecholaminy a kortikosteroidy k hyperglykémii, která stimuluje uvolňování inzulínu, čímž inhibuje ketogenezi. SGLT2i však brání potřebnému zvýšení glykémie. Proto je typická euglykemická ketoacidóza s normální nebo jen mírně zvýšenou hladinou glukózy. Ketolátky navíc přímo stimuluji produkci inzulínu. Omezují tak vlastní nadměrnou produkci během hladovění [10, 28]. Nedostatečná sekrece inzulínu, přítomná u diabetu 1. a často i 2. typu, účinnost tohoto mechanismu omezuje.

Souhrnně lze říci, že klíčovým faktorem, který navozuje ketogenezi, je relativní deficit inzulínu ve srovnání se zvýšenou hladinou kontraregulačních hormonů glukagonu, kortizolu a katecholaminů. Jejich hladiny rostou při stresových situacích, jako jsou chirurgický výkon nebo akutní onemocnění [22, 23]. Burke [19] zjistil přítomnost precipitujících faktorů související se stresem u více než 50 % pacientů s ketoacidózou léčených SGLT2i. Často jsou zjištěny některé formy nedostatku inzulínu jako přerušení podávání nebo snížení dávky inzulínu nebo diabetes typu LADA. Dalším precipitujícím faktorem je hladovění se sníženým kalorickým příjmem [19]. Blau [29] našel alespoň jeden z precipitujících faktorů u většiny pacientů léčených SGLT2i, u nichž se rozvinula euglykemická ketoacidóza.

Metabolická dysfunkce ledvin

Druhou významnou a pro glifloziny specifickou komponentou rozvoje glifloziny indukované acidózy je komplexní metabolická dysfunkce ledvin (Obr. 2), která modifikuje průběh ketoacidózy ve srovnání s klasickou DKA a zesiluje hyperchloremickou složku. Pomalejší rozvoj