



NICOLAUS COPERNICUS
UNIVERSITY
IN TORUŃ



Pedagogy and Psychology of Sport. eISSN 2450-6605.

Journal Home Page

<https://apcz.umk.pl/PPS/index>

GOZHENKO, Anatoliy, ZUKOW, Walery, OLENOVYCH, Olha and GOZHENKO, Olena. Renal threshold for glucose: physiological basis and relationship with water metabolism. A narrative review. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2026;31:69828. eISSN 2450-6605.

<https://doi.org/10.12775/PPS.2026.31.69828>

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. § 8. 2) and § 12. 1. 2) 22.02.2019. © The Authors 2026; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 15.01.2026. Revised: 14.03.2026. Accepted: 14.03.2026. Published: 15.03.2026.

RENAL THRESHOLD FOR GLUCOSE: PHYSIOLOGICAL BASIS AND RELATIONSHIP WITH WATER METABOLISM. A Narrative Review

Gozhenko A.I.^{1*}, **, Zukow W.^{2*}, Olenovych O.A.³, Gozhenko O.A.¹

¹Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

²Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland

³Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

*Member of Editorial Board

**Corresponding author: prof.gozhenko@gmail.com

ABSTRACT

Background. The renal glucose threshold (RGT) is traditionally regarded as a passive consequence of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) saturation in the proximal tubules of the nephron. However, this explanation addresses only the molecular mechanism, leaving unanswered the fundamental physiological question: why did evolution set this threshold precisely at 8–10 mmol/L? We propose that the answer lies not in the limitations of transport systems, but in the active protection of osmotic homeostasis and cellular hydration.

Objective. To propose a new conceptual model of the RGT based on the priority of protecting cellular hydration over preserving glucose as an energy substrate, and to demonstrate the pathophysiological relationship between glycaemic regulation and water-electrolyte metabolism in diabetes mellitus.

Methods. A narrative review of current literature on renal physiology, osmoregulation, molecular biology of glucose transporters, and clinical diabetology was conducted. The search was performed in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases.

Results. The RGT (8–10 mmol/L) mathematically corresponds to the upper limit of normal plasma osmolality (295 mOsm/kg). Glucosuria is a physiologically programmed protective mechanism that prevents critical hyperosmolality and protects cells from osmotic stress. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), the adaptive increase in maximum tubular glucose reabsorption (Tm_G) and RGT is a pathological phenomenon contributing to chronic hyperglycaemia and cellular dehydration. SGLT2 inhibitors restore the physiological threshold and the protective mechanism of glucosuria. Studies of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of experimental diabetes mellitus confirm impairment of urinary osmotic concentration already at the early stages of the disease (Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

Conclusions. The RGT is an evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration. Understanding this principle opens new perspectives for interpreting the pathophysiology of diabetes mellitus and the mechanisms of action of modern glucose-lowering drugs.

Keywords: renal glucose threshold, SGLT2, osmolality, cellular dehydration, ADH, osmotic diuresis, diabetes mellitus, water metabolism, glucose reabsorption, aquaporins.

LIST OF ABBREVIATIONS

Abbreviation	Full term
ADH	Antidiuretic hormone (vasopressin)
AQP	Aquaporin
BP	Blood pressure
HHS	Hyperosmolar hyperglycaemic state
DKA	Diabetic ketoacidosis
euDKA	Euglycaemic diabetic ketoacidosis
SGLT2i	Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors
RGT	Renal glucose threshold
CBV	Circulating blood volume
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system
TGF	Tubuloglomerular feedback
FGL	Filtered glucose load
CKD	Chronic kidney disease
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
GFR	Glomerular filtration rate
AQP	Aquaporin
GLUT	Glucose transporter
SGLT	Sodium-glucose linked transporter
Tm _G	Maximum tubular glucose reabsorption

1. INTRODUCTION

1.1. Relevance of the Topic

Diabetes mellitus remains one of the greatest medical challenges of our time. According to the International Diabetes Federation, in 2023 there were more than 537 million people with diabetes mellitus worldwide, and by 2045 this figure may reach 783 million (International Diabetes Federation, 2023). Against the background of this pandemic, the kidneys occupy a special place — they are simultaneously a target of diabetic complications and an active participant in the pathogenesis of hyperglycaemia through mechanisms of increased glucose reabsorption (Gerich, 2010; Vallon & Thomson, 2020). Understanding the renal mechanisms of glucose homeostasis regulation is not merely an academic task — it has direct clinical relevance for the development of new therapeutic strategies.

The renal glucose threshold (RGT) — the plasma glucose concentration above which glucose appears in the urine — has been known to clinicians for more than 150 years (Shannon et al., 1941). The classical value of the RGT is 8.9–10.0 mmol/L (160–180 mg/dL), and it has traditionally been regarded as a consequence of the saturation of the transport systems of the proximal tubule. However, the fundamental question remains unanswered: why did evolution set this threshold precisely at 8–10 mmol/L, and not higher or lower? We are convinced that the answer to this question is related not to the limitations of transport systems, but to the active protection of osmotic homeostasis and cellular hydration — a hypothesis supported by the results of studies of the ionoregulatory and osmoregulatory functions of the kidneys in experimental diabetes mellitus (Boychuk et al., 2016; Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

Contemporary research convincingly demonstrates that the RGT is a considerably more complex and dynamic parameter than previously believed. In T2DM, it increases as a result of adaptive upregulation of SGLT2 expression and Tm_G , which is one of the mechanisms maintaining chronic hyperglycaemia (Rahmoune et al., 2005; DeFronzo et al., 2013). This phenomenon has acquired new clinical significance in connection with the introduction into practice of SGLT2 inhibitors (gliflozins), which artificially lower the RGT and induce glucosuria as a therapeutic mechanism (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019). In parallel, studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus have shown that impairments of renal functional state arise already at the early stages of the disease and encompass both excretory and osmoregulatory and ionoregulatory functions (Boychuk et al., 2017; Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2023; Olenovych et al., 2025).

The relationship between the RGT and water metabolism is of extraordinary clinical importance. Glucosuria arising when the reabsorption threshold is exceeded is accompanied by osmotic diuresis, which can lead to significant losses of fluid and electrolytes and to dehydration (Kitabchi et al., 2009). Studies of urinary osmotic concentration during the development of alloxan-induced experimental diabetes confirmed progressive deterioration of the osmoregulatory function of the kidneys, correlating with the duration and severity of hyperglycaemia (Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025). Understanding these mechanisms is of particular importance in the context of the widespread use of SGLT2i, whose mechanism of action is directly related to changes in water metabolism (Heerspink et al., 2016).

1.2. Aim and Objectives of the Review

The aim of this narrative review is to systematise and critically analyse current scientific data on the physiological basis of the RGT and its relationship with water metabolism, as well as to formulate and substantiate a new conceptual model according to which the RGT is an

evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration. This concept was first proposed by Professor Anatoliy Ivanovych Gozhenko — a leading Ukrainian nephro-physiologist, author of fundamental studies in the field of renal physiology and pathophysiology, osmoregulation, and diabetic nephropathy (Gozhenko et al., 2017; Kuznetsova et al., 2018; Olenovych et al., 2020; Olenovych et al., 2025).

To achieve this aim, the following objectives were set: to analyse the molecular mechanisms of renal glucose reabsorption and the physiological basis of the RGT; to examine the relationship between glycaemia level, plasma osmolality, and cellular hydration; to substantiate the concept of the RGT as a mechanism for the protection of cellular hydration; to describe the pathophysiological changes in the RGT in diabetes mellitus and their consequences for water metabolism; to analyse the clinical consequences of pharmacological reduction of the RGT by SGLT2 inhibitors.

1.3. Central Hypothesis

The central hypothesis of this review, first formulated by Prof. Gozhenko A.I., is that the RGT is an evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration, and not merely a consequence of transport system saturation. The mathematical correspondence between the RGT (8–10 mmol/L) and the upper limit of normal plasma osmolality (295 mOsm/kg) is not coincidental: each mmol/L of glucose contributes 1 mOsm/kg to plasma osmolality, and exceeding the level of 8–10 mmol/L leads to osmolality above 295–305 mOsm/kg, which is the critical threshold for cellular dehydration. This hypothesis is consistent with the results of studies demonstrating impairment of the osmoregulatory function of the kidneys already at the early stages of experimental diabetes mellitus (Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

1.4. Literature Search Methodology

The literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases. The following keywords and their combinations were used: renal glucose threshold, SGLT2 inhibitors, glucose reabsorption, proximal tubule, osmolality, cellular dehydration, ADH vasopressin, osmotic diuresis, diabetes mellitus, water metabolism, aquaporins, tubuloglomerular feedback, maximum tubular reabsorption, glucosuria. Preference was given to publications from 2015–2024; however, fundamental works from earlier periods that laid the foundations of the current understanding of the physiology of renal glucose reabsorption were also included. Inclusion criteria: original studies, systematic reviews, meta-analyses, and narrative reviews devoted to the physiology and pathophysiology of renal glucose reabsorption, osmoregulation, and water metabolism. Exclusion criteria: publications not directly related to the topic of the review, duplicates, conference materials without full text.

2. RESEARCH OBJECTIVES, RESEARCH QUESTIONS, HYPOTHESES AND THEIR VERIFICATION

2.1. Research Objective

The objective of this narrative review is to systematise and critically analyse current scientific data on the physiological basis of the renal glucose threshold and its relationship with water metabolism, as well as to formulate and substantiate a new conceptual model according to which the RGT is an evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration, and not merely a passive consequence of saturation of the transport systems of the proximal tubule of the nephron. This concept was first proposed by Professor Anatoliy Ivanovych Gozhenko on the basis of many years of scientific experience and analysis of physiological data (Gozhenko et al., 2017; Kuznetsova et al., 2018; Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025). The scientific works of Prof. Gozhenko A.I. in co-authorship

with Zukow W. and Gozhenko O.A. laid the methodological and conceptual foundation for understanding the renal mechanisms of carbohydrate and water-electrolyte homeostasis regulation in diabetes mellitus.

2.2. Research Questions

Research Question 1. Is the RGT (8.9–10.0 mmol/L) a coincidental consequence of the kinetic limitations of SGLT2 transporters, or does it reflect an evolutionarily formed mechanism for the protection of osmotic homeostasis and cellular hydration? This question is central to the entire review and is directly related to the conceptual model proposed by Prof. Gozhenko A.I. (Gozhenko et al., 2017; Olenovych et al., 2020). Answering it requires analysis of the mathematical correspondence between the RGT and the upper limit of normal plasma osmolality, as well as a comparative analysis of the evolutionary conservation of the RGT in different mammals.

Research Question 2. What is the pathophysiological mechanism of the relationship between the elevation of the RGT in T2DM and the development of chronic cellular dehydration and plasma hyperosmolality? This question is directly related to the results of studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus, conducted by Olenovych O.A. (Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2023; Olenovych et al., 2025). The answer requires analysis of the relationship between Tm_G, RGT, plasma osmolality, and indicators of cellular hydration at different stages of diabetes mellitus.

Footnote: We express our sincere gratitude for collaboration and consultations to Professor A.I. Gozhenko.

Research Question 3. What is the contribution of impairments of the osmoregulatory function of the kidneys to the pathogenesis of diabetic nephropathy, and how do these impairments correlate with changes in the RGT during the development of diabetes mellitus? This question is based on the results of studies of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of alloxan-induced experimental diabetes (Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025) and requires analysis of the relationship between urinary osmotic concentration, free water clearance, and indicators of tubular renal function.

Research Question 4. Is the pharmacological reduction of the RGT by SGLT2 inhibitors a restoration of the natural physiological mechanism for the protection of cellular hydration, and to what extent do the changes in water metabolism during SGLT2i therapy explain their pleiotropic cardio- and nephroprotective effects? This question is the clinical continuation of the conceptual model of Prof. Gozhenko A.I. and requires analysis of the mechanisms of action of SGLT2i through the lens of osmotic protection of cellular hydration (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019; Perkovic et al., 2019).

Research Question 5. What is the relationship between impairments of the ionoregulatory function of the kidneys, changes in the RAAS, and osmoregulatory disturbances in diabetes mellitus, and how do these impairments form a pathological circle that maintains chronic hyperglycaemia and cellular dehydration? This question is based on the results of studies of the ionoregulatory function of the kidneys and the role of the RAAS in experimental diabetes mellitus (Boychuk et al., 2016; Olenovych, 2020; Olenovych, 2020a; Olenovych et al., 2023) and requires an integrative analysis of the interaction between different systems of water-electrolyte homeostasis regulation in diabetes.

2.3. Research Hypotheses

Hypothesis 1 (Central Conceptual Hypothesis of Prof. Gozhenko A.I.). The RGT (8.9–10.0 mmol/L) is an evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration, and

not merely a passive consequence of SGLT2 transporter saturation in the proximal tubules of the nephron. According to this hypothesis, the mathematical correspondence between the RGT and the upper limit of normal plasma osmolality (295 mOsm/kg) is not coincidental: the kidney "allows" glucose to enter the urine precisely when its plasma concentration reaches a level that threatens osmotic homeostasis and cellular hydration. Glucosuria is a physiologically programmed "pressure relief valve" for osmotic pressure, and the priority of protecting cellular hydration is higher than the priority of preserving glucose as an energy substrate. This hypothesis was formulated by Prof. Gozhenko A.I. on the basis of analysis of physiological data and the results of his own research (Gozhenko et al., 2017; Olenovych et al., 2020; Olenovych et al., 2025) and is central to this review.

Hypothesis 2. The adaptive increase in T_m_G and RGT in T2DM is a pathological phenomenon that destroys the natural protective mechanism of glucosuria and contributes to chronic plasma hyperosmolality and cellular dehydration, forming a pathological circle that maintains and amplifies hyperglycaemia. According to this hypothesis, the elevation of the RGT in T2DM to 11–13 mmol/L allows plasma osmolality to chronically exceed 300–305 mOsm/kg, leading to chronic cellular dehydration, stimulation of glycogenolysis and gluconeogenesis in hepatocytes, and further amplification of hyperglycaemia (Häussinger et al., 1994; DeFronzo et al., 2013; Olenovych et al., 2020).

Hypothesis 3. Impairment of the osmoregulatory function of the kidneys is one of the earliest and pathogenetically most significant manifestations of diabetic nephropathy, preceding the development of proteinuria and a decline in GFR, and is a direct consequence of the impairment of the RGT and the associated osmotic diuresis. This hypothesis is based on the results of studies of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of alloxan-induced experimental diabetes (Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025), which showed progressive deterioration of the ability of the kidneys to concentrate urine already at the early stages of the disease.

Hypothesis 4. SGLT2 inhibitors realise their pleiotropic cardio- and nephroprotective effects primarily through the restoration of the natural osmotic protective mechanism of the kidneys: pharmacological reduction of the RGT to approximately 4–5 mmol/L induces glucosuria, which reduces plasma osmolality, improves cellular hydration, and triggers a cascade of haemodynamic and metabolic changes (reduction of CBV, reduction of BP, activation of TGF, reduction of intraglomerular pressure) that are responsible for cardio- and nephroprotection. This hypothesis is the clinical continuation of the conceptual model of Prof. Gozhenko A.I. and is supported by the results of large clinical trials (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019; Perkovic et al., 2019; Heerspink et al., 2020; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Hypothesis 5. Impairments of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus, in particular changes in the transport of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , and phosphates in the proximal tubules, are pathogenetically related to impairment of the RGT and changes in the osmoregulatory function of the kidneys, forming a unified pathophysiological syndrome of tubular dysfunction in diabetes that progresses in parallel with increasing duration and severity of hyperglycaemia. This hypothesis is based on the results of studies of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus (Boychuk et al., 2016; Olenovych, 2020a; Olenovych et al., 2023; Olenovych et al., 2024a) and requires an integrative analysis of the relationship between different aspects of tubular dysfunction in diabetes.

2.4. Verification of Hypotheses

Verification of Hypothesis 1. Hypothesis 1 is verified through the analysis of several independent lines of evidence. First, mathematical analysis confirms the precise correspondence between the RGT and the upper limit of normal plasma osmolality: at a

glycaemia of 10 mmol/L and normal values of sodium (140 mmol/L) and urea (5 mmol/L), plasma osmolality is exactly 295 mOsm/kg — the upper limit of the normal range (Rose & Post, 2001; Knepper et al., 2015). Second, the evolutionary conservation of the RGT at 8–10 mmol/L in most mammals indicates its important physiological significance beyond simple transporter saturation (Vallon & Thomson, 2020). Third, clinical observations confirm the relationship between the RGT and osmotic homeostasis: glucosuria in pregnancy protects against hyperosmolality in gestational diabetes, and the elevation of the RGT in T2DM correlates with elevated mean plasma osmolality and chronic cellular dehydration (Davison & Hytten, 1974; Häussinger et al., 1994). Fourth, pharmacological evidence from SGLT2i studies demonstrates that artificial reduction of the RGT to approximately 4–5 mmol/L reduces plasma osmolality by approximately 3–7 mOsm/kg and improves cellular hydration (Ferrannini et al., 2014; Marton et al., 2024). Fifth, the results of studies of the features of tubular transport of osmotically active substances and osmoregulatory processes during the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus, conducted by Olenovych O.A., confirm that impairment of the osmoregulatory function of the kidneys is a direct consequence of changes in the RGT in diabetes (Olenovych et al., 2025). Thus, Hypothesis 1 receives support from several independent lines of evidence, although specially designed prospective studies are required for its definitive confirmation.

Footnote: We express our sincere gratitude for collaboration and consultations to Professor A.I. Gozhenko.

Verification of Hypothesis 2. Hypothesis 2 is verified through the analysis of clinical and experimental data on changes in Tm_G and RGT in T2DM. The study by Rahmoune et al. (2005) showed an elevation of Tm_G in T2DM by approximately 20% compared to healthy individuals, and the study by DeFronzo et al. (2013) confirmed an elevation of the RGT to 11–13 mmol/L in T2DM. The study by Häussinger et al. (1994) demonstrated that even moderate cellular dehydration (reduction of cell volume by 5–10%) significantly stimulates glycogenolysis and gluconeogenesis in hepatocytes, which may amplify hyperglycaemia. The results of studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus confirmed progressive elevation of renal glucose reabsorption in parallel with increasing duration of hyperglycaemia (Olenovych et al., 2020). DeFronzo's (2009) concept of the "ominous octet" — eight pathophysiological mechanisms maintaining hyperglycaemia in T2DM, including elevated renal glucose reabsorption (elevated Tm_G and RGT) — confirms the pathological nature of the RGT elevation in T2DM. Thus, Hypothesis 2 receives convincing support from several independent lines of evidence.

Verification of Hypothesis 3. Hypothesis 3 is verified through the analysis of the results of studies of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of alloxan-induced experimental diabetes. The study by Olenovych et al. (2020) showed that impairments of the osmoregulatory function of the kidneys develop already at the early stages of experimental diabetes mellitus and progress in parallel with increasing duration of hyperglycaemia. The study by Olenovych & Zukow (2022) confirmed progressive deterioration of urinary osmotic concentration during the development of alloxan-induced experimental diabetes. The study by Olenovych et al. (2025) showed impairment of tubular transport of osmotically active substances and osmoregulatory processes already at the early stages of diabetes. These results are consistent with data on reduced expression of AQP2 and AQP3 in the collecting ducts in diabetes (Nielsen et al., 2002) and impairment of the interaction between the ADH-aquaporin system and osmotic diuresis. The study by Boychuk et al. (2017) confirmed that impairments of the functional state of the kidneys in early experimental diabetes mellitus

encompass both excretory and osmoregulatory functions, preceding the development of morphological changes. Thus, Hypothesis 3 receives convincing support from the results of the authors' own research and literature data.

Verification of Hypothesis 4. Hypothesis 4 is verified through the analysis of the results of large randomised clinical trials of SGLT2i and mechanistic studies of their effects on water metabolism. The study by Ferrannini et al. (2014) showed that SGLT2i therapy reduces plasma osmolality by approximately 3–7 mOsm/kg. The study by Marton et al. (2024) confirmed that SGLT2i therapy leads to a reduction in CBV by approximately 7–10% from baseline. The study by Heerspink et al. (2016) described in detail the mechanisms of nephroprotection of SGLT2i, including activation of TGF and reduction of intraglomerular pressure. The large clinical trials EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015), DAPA-HF (McMurray et al., 2019), CREDENCE (Perkovic et al., 2019), DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020), and EMPA-KIDNEY (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023) demonstrated significant cardio- and nephroprotective effects of SGLT2i, partly explained by changes in water metabolism. The studies by Gronda et al. (2023) confirmed the role of improved cellular hydration and reduced oxygen consumption by proximal tubular cells in the mechanisms of organ protection by SGLT2i. Thus, Hypothesis 4 receives convincing support from the results of large clinical trials and mechanistic studies.

Verification of Hypothesis 5. Hypothesis 5 is verified through the analysis of the results of studies of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus. The study by Boychuk et al. (2016) showed impairments of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus, including changes in Na⁺ transport and other ions in the proximal tubules. The study by Olenovych (2020a) confirmed that pharmacological blockade of the RAAS significantly alters the pattern of ionoregulatory disturbances in experimental diabetes mellitus, indicating a relationship between the RAAS and the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes. The study by Olenovych et al. (2023) showed features of the ionoregulatory function of rat kidneys during the development of experimental diabetes mellitus, confirming progressive deterioration of ion transport in parallel with increasing duration of hyperglycaemia. The study by Olenovych et al. (2024a) showed impairments of transtubular transport of calcium and phosphates during the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus, which is one of the manifestations of the unified syndrome of tubular dysfunction in diabetes. The study by Olenovych et al. (2025) confirmed that impairments of tubular transport of osmotically active substances and osmoregulatory processes are part of the unified pathophysiological syndrome of tubular dysfunction in diabetes. Thus, Hypothesis 5 receives convincing support from the results of the authors' own research and literature data.

3. PHYSIOLOGY OF RENAL GLUCOSE REABSORPTION

3.1. Anatomy of the Proximal Tubule and Organisation of Reabsorption

The proximal tubule is the first segment of the tubular system of the nephron and is responsible for the reabsorption of approximately 65–70% of filtered substances, including glucose, amino acids, phosphates, bicarbonate, and water (Koeppen & Stanton, 2013). Anatomically, it is divided into three segments: S1 (pars convoluta — convoluted part, first segment), S2 (pars convoluta — second segment), and S3 (pars recta — straight part, which forms part of the outer stripe of the renal medulla). The cells of the proximal tubule have a characteristic morphology that reflects their high transport activity: the apical surface is covered with a brush border (microvilli), which increases the surface area approximately 36-fold; the basolateral membrane forms deep folds that increase the contact area with the interstitial space; the cells contain a large number of mitochondria that provide the energy requirements of active transport

(Christensen et al., 2012). The total apical surface area of the proximal tubules of both human kidneys is approximately 50–60 m², which ensures effective reabsorption of large volumes of primary urine (Kriz & Kaissling, 2008). Studies of the functional state of the kidneys in the early period of experimental diabetes mellitus showed that already at the initial stages of the disease, significant changes in tubular functions occur that precede the development of morphological changes (Boychuk et al., 2017; Olenovych, 2019).

3.2. Glomerular Filtration and Filtered Glucose Load

Glucose is a small molecule (molecular weight 180 Da) with a hydrodynamic radius of approximately 0.37 nm, which is considerably smaller than the pore size of the glomerular basement membrane (~8 nm). Therefore, glucose is freely filtered in the renal glomeruli with virtually no restrictions (Brenner et al., 1978). The filtration coefficient of glucose (θ) approaches 1.0, meaning that the glucose concentration in the primary urine is practically equal to its concentration in the blood plasma. The GFR in a healthy adult is 90–125 mL/min (mean 125 mL/min for men and 110 mL/min for women), corresponding to a daily volume of primary urine of 130–180 L (Levey et al., 2009). At normal glycaemia (5.0–5.5 mmol/L), the filtered glucose load (FGL) is:

$$FGL = GFR \times C_{glucose} = 125 \text{ mL/min} \times 5.0 \text{ mmol/L} = 0.625 \text{ mmol/min} = 112.5 \text{ mg/min}$$

$$FGL = GFR \times C_{glucose} = 125 \text{ mL/min} \times 5.0 \text{ mmol/L} = 0.625 \text{ mmol/min} = 112.5 \text{ mg/min}$$

Per day, the following amount passes through the renal filter:

$$FGL_{daily} = 125 \text{ mL/min} \times 1440 \text{ min/day} \times 5.0 \text{ mmol/L} \times 180 \text{ mg/mmol} = 162 \text{ g/day}$$

$$FGL_{daily} = 125 \text{ mL/min} \times 1440 \text{ min/day} \times 5.0 \text{ mmol/L} \times 180 \text{ mg/mmol} = 162 \text{ g/day}$$

Thus, approximately 162–180 g of glucose is filtered through the glomeruli daily, which under normal conditions is completely reabsorbed in the proximal tubules (Gerich, 2010; Alsaahli & Gerich, 2020). Studies of the excretory function of the kidneys in the early period of alloxan-induced experimental diabetes confirmed that changes in FGL are one of the first manifestations of renal dysfunction in diabetes (Boychuk et al., 2018).

3.3. Molecular Biology of SGLT Transporters

3.3.1. SGLT2: The Main Renal Glucose Transporter

SGLT2 (encoded by the gene SLC5A2) is the main glucose transporter in the kidneys and is responsible for the reabsorption of approximately 90% of filtered glucose (Wright et al., 2011). SGLT2 is localised exclusively on the apical membrane of cells of the S1 and S2 segments of the proximal tubule. From the perspective of molecular structure, SGLT2 is a monomeric protein consisting of 672 amino acid residues and containing 14 transmembrane domains (Deng et al., 2014). The transporter functions via a symport mechanism: it simultaneously transports 1 molecule of glucose and 1 Na⁺ ion from the tubular lumen into the cell (Na⁺:glucose ratio = 1:1). The driving force for transport is the electrochemical sodium gradient maintained by Na⁺/K⁺-ATPase on the basolateral membrane (Kanai et al., 1994). The kinetic characteristics of SGLT2 include a Michaelis constant (K_m) for glucose of approximately 2 mmol/L (low affinity) and a high maximum transport rate (V_{max}) — high capacity. The low affinity of SGLT2 for glucose means that at physiological glucose concentrations (5–10 mmol/L), the transporter operates far below its maximum rate, which provides a reserve of reabsorptive capacity (Vallon & Thomson, 2020). Studies of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus showed that impairment of Na⁺ and glucose cotransport is one of the key mechanisms of diabetic nephropathy development (Boychuk et al., 2016; Olenovych et al., 2023).

3.3.2. SGLT1: The Reserve Transporter

SGLT1 (encoded by the gene SLC5A1) is the second most important glucose transporter in the kidneys and is responsible for the reabsorption of approximately 10% of filtered glucose

(Hummel et al., 2011). SGLT1 is localised on the apical membrane of cells of the S3 segment of the proximal tubule and plays the role of a "reserve" mechanism under conditions of increased filtration load. The kinetic characteristics of SGLT1 differ fundamentally from those of SGLT2: Km for glucose approximately 0.4 mmol/L (high affinity), low Vmax (low capacity), Na⁺:glucose ratio = 2:1. The high affinity of SGLT1 for glucose means that this transporter effectively reabsorbs residual glucose even at very low concentrations in the tubular fluid. When SGLT2 is blocked by inhibitors, compensatory activation of SGLT1 can reabsorb additional glucose, which partially limits the effectiveness of therapy (Spellman et al., 2024; Hotait et al., 2022).

3.3.3. GLUT2 and GLUT1: Basolateral Glucose Exit

After reabsorption through SGLT transporters, glucose exits the cells of the proximal tubule into the interstitial space through facilitated diffusion transporters on the basolateral membrane. The main transporter is GLUT2 (encoded by the gene SLC2A2), which provides bidirectional glucose transport along the concentration gradient (Thorens & Mueckler, 2010). GLUT1 plays an auxiliary role and provides basal glucose transport. GLUT2 has low affinity for glucose (Km ~15–20 mmol/L), which ensures effective glucose exit from the cell even at relatively low intracellular concentrations. In hyperglycaemia and elevated intracellular glucose content, transport through GLUT2 increases proportionally, preventing glucose accumulation in the cells of the proximal tubule (Thorens & Mueckler, 2010).

3.4. Maximum Tubular Glucose Reabsorption (Tm_G)

3.4.1. Definition and Reference Values

Tm_G is the maximum amount of glucose that the kidneys are capable of reabsorbing per unit time under conditions of saturation of all transport systems. Tm_G is an integral indicator of the reabsorptive capacity of the kidneys for glucose and depends on the total number of functioning SGLT2 and SGLT1 transporters. Reference values of Tm_G in healthy adults: men — 375 ± 80 mg/min (2.08 ± 0.44 mmol/min); women — 303 ± 55 mg/min (1.68 ± 0.31 mmol/min). The sex difference in Tm_G is explained by differences in total renal tissue mass and number of nephrons (Chasis et al., 1933). Studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus showed that Tm_G changes depending on the duration and severity of hyperglycaemia, which is an important pathophysiological mechanism of diabetic nephropathy progression (Olenovych et al., 2020).

3.4.2. Theoretical Calculation of the Renal Threshold

Theoretically, the RGT can be calculated as the ratio of Tm_G to GFR:

$$C_{\text{threshold}}(\text{theor}) = \frac{Tm_G}{GFR} = \frac{375 \text{ mg/min}}{125 \text{ mL/min}} = 3 \text{ mg/mL} = 16.7 \text{ mmol/L}$$

However, the real RGT (8.9–10.0 mmol/L) is considerably lower than the theoretical value. This is explained by the "splay" phenomenon — the gradual, rather than abrupt, onset of glucosuria with increasing glycaemia (Smith, 1951).

3.5. The "Splay" Phenomenon and Its Physiological Significance

The "splay" phenomenon describes the deviation of the real glucose reabsorption curve from the theoretical rectangular shape. In an ideal model, glucosuria should begin abruptly upon reaching Tm_G. In reality, however, glucose begins to appear in the urine at considerably lower glycaemia levels, and the reabsorption curve has a gradual transitional segment. The "splay" phenomenon has two components: pre-saturation splay (glucose appears in the urine before Tm_G is reached — explained by nephron heterogeneity) and post-saturation splay (reabsorption continues to increase after the "threshold" is reached — explained by Michaelis-Menten kinetics). Different nephrons have different ratios of GFR to Tm_G, so some nephrons

reach transporter saturation earlier than others. According to Michaelis-Menten kinetics, the transport rate (V) is described by the equation:

$$V = V_{\max} \times \frac{[S]}{K_m + [S]} \quad \boxed{V = \frac{K_m + [S]}{V_{\max} \times [S]}}$$

where $[S]$ is the glucose concentration in the tubular fluid and K_m is the Michaelis constant (~2 mmol/L for SGLT2). At glucose concentrations several times higher than K_m , the transporter approaches V_{\max} but never reaches it absolutely (Spellman et al., 2024). The "splay" phenomenon explains why the RGT is not a fixed point but a range (8–10 mmol/L), and why it can differ substantially between individuals. Clinically, this means that the absence of glucosuria does not guarantee normoglycaemia (especially with elevated Tm_G in T2DM), and the presence of glucosuria does not always indicate hyperglycaemia (with reduced RGT — renal glucosuria) (DeFronzo et al., 2013).

4. PLASMA OSMOLALITY AND CELLULAR HYDRATION

4.1. Physiological Limits of Plasma Osmolality

Plasma osmolality is one of the most tightly regulated parameters of the internal environment of the body. In healthy adults, it is maintained within 285–295 mOsm/kg H₂O, with a mean value of approximately 290 mOsm/kg (Knepper et al., 2015). Deviations from this range of more than 1–2% activate powerful compensatory mechanisms. Plasma osmolality is calculated by the formula:

$$Posm = 2 \times [Na^+] + [Glu] + [Urea] \quad \boxed{Posm = 2 \times [Na^+] + [Glu] + [Urea]}$$

where $[Na^+]$ is the plasma sodium concentration (mmol/L), $[Glu]$ is the glucose concentration (mmol/L), and $[Urea]$ is the urea concentration (mmol/L) (Rose & Post, 2001). At normal values ($[Na^+] = 140$ mmol/L, $[Glu] = 5$ mmol/L, $[Urea] = 5$ mmol/L):

$$Posm = 2 \times 140 + 5 + 5 = 290 \text{ mOsm/kg} \quad \boxed{Posm = 2 \times 140 + 5 + 5 = 290 \text{ mOsm/kg}}$$

Each mmol/L of glucose contributes 1 mOsm/kg to plasma osmolality. Thus, an increase in glycaemia from 5 to 10 mmol/L increases plasma osmolality by 5 mOsm/kg — from 290 to 295 mOsm/kg, which corresponds to the upper limit of the normal range. Studies of urinary osmotic concentration during the development of alloxan-induced experimental diabetes showed that impairment of the osmoregulatory function of the kidneys progresses in parallel with increasing plasma osmolality (Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

4.2. Key Observation: Mathematical Correspondence Between the RGT and the Upper Limit of Normal Osmolality

The central observation of this review is the mathematical correspondence between the RGT (8–10 mmol/L) and the upper limit of normal plasma osmolality (295 mOsm/kg). At a glycaemia of 10 mmol/L and normal values of sodium and urea:

$$Posm = 2 \times 140 + 10 + 5 = 295 \text{ mOsm/kg} \quad \boxed{Posm = 2 \times 140 + 10 + 5 = 295 \text{ mOsm/kg}}$$

This is precisely the upper limit of normal osmolality. A further increase in glycaemia leads to plasma hyperosmolality, which causes cellular dehydration. The probability that this correspondence is coincidental is extremely small. A more logical assumption, proposed by Prof. Gozhenko A.I. (Gozhenko et al., 2017; Olenovych et al., 2020), is that the RGT is an evolutionarily formed mechanism that prevents the critical osmolality threshold from being exceeded. The kidney "allows" glucose to enter the urine precisely when its plasma concentration reaches a level that threatens cellular hydration. This hypothesis is consistent with the results of studies of the features of tubular transport of osmotically active substances and osmoregulatory processes during the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus (Olenovych et al., 2025).

4.3. Mechanisms of Cellular Dehydration in Hyperosmolality

4.3.1. Osmotic Water Movement

When the osmolality of the extracellular fluid increases, an osmotic gradient arises between the extracellular and intracellular spaces. Water moves from cells into the extracellular space along the osmotic pressure gradient through aquaporin channels and by simple diffusion through the lipid bilayer (Knepper et al., 2015). The rate of water movement depends on the magnitude of the osmotic gradient (ΔOsm), the water permeability of the cell membrane (L_p), and the cell surface area (A):

$$J_w = L_p \times A \times \Delta\Pi$$

where J_w is the water flux and $\Delta\Pi$ is the osmotic pressure difference (Finkelstein, 1987).

4.3.2. Aquaporins and Their Role in Cellular Hydration

Aquaporins (AQPs) are a family of integral membrane proteins that form water channels and facilitate rapid water transport across cell membranes. Several types of aquaporins with different localisations and functions have been identified in the kidneys (Nielsen et al., 2002): AQP1 is localised on the apical and basolateral membranes of proximal tubule cells and the thin descending limb of the loop of Henle and provides reabsorption of ~70% of filtered water; AQP2 is localised on the apical membrane of collecting duct cells, regulated by ADH (vasopressin), and is the key mediator of the antidiuretic effect; AQP3 and AQP4 are localised on the basolateral membrane of collecting duct cells and provide water exit from the cells. In plasma hyperosmolality, ADH secretion is activated, which stimulates the movement of AQP2 from intracellular vesicles to the apical membrane of collecting duct cells, increasing their water permeability and promoting water reabsorption (Knepper et al., 2015).

4.3.3. Organ Specificity of Cellular Dehydration

Different cell types have different sensitivity to osmotic stress. Neurons are the most sensitive to changes in osmolality: brain cells cannot freely expand due to the rigidity of the skull, so even moderate cellular dehydration can lead to neurological symptoms. Clinically significant neuronal dysfunction is observed when plasma osmolality exceeds 295–300 mOsm/kg. At osmolality above 320 mOsm/kg, severe neurological disturbances develop, including seizures and coma (Stoner, 2005). Erythrocytes respond to hyperosmolality with a decrease in volume and an increase in blood viscosity, which impairs microcirculation and may contribute to thrombosis. Hepatocytes in cellular dehydration reduce glycogen synthesis and enhance glycogenolysis and gluconeogenesis, which may amplify hyperglycaemia (Häussinger et al., 1994). Proximal tubular cells of the kidney in hyperosmolality activate osmoprotective mechanisms: accumulation of organic osmolytes (sorbitol, betaine, taurine, myo-inositol), which allows cells to adapt to elevated osmolality without significant volume loss (Burg et al., 1997). Studies of the histomorphological features of the pancreas of rats with alloxan-induced diabetes of different durations showed progressive changes in the parenchyma that correlate with the degree of hyperosmolality and impairment of water metabolism (Olenovych et al., 2024).

4.4. Regulation of Osmolality: The Hypothalamic-Pituitary Axis and ADH

Osmoreceptors of the hypothalamus (predominantly in the supraoptic and paraventricular nuclei) are extremely sensitive sensors of plasma osmolality. The activation threshold of osmoreceptors is approximately 280–285 mOsm/kg, and an increase in osmolality of 1–2% already causes a significant increase in ADH secretion (Bankir et al., 2017). ADH (vasopressin, AVP) is a nonapeptide synthesised in hypothalamic neurons and secreted from the posterior pituitary. The main effects of ADH include: antidiuretic effect (binding to V2 receptors of collecting ducts → activation of adenylate cyclase → increase in cAMP → phosphorylation of AQP2 → movement of AQP2 to the apical membrane → increase in water permeability → water reabsorption); vasoconstrictive effect (binding to V1a receptors of smooth muscle cells of blood vessels → vasoconstriction at high concentrations); stimulation of thirst (binding to

receptors of the thirst centre in the hypothalamus → sensation of thirst → increased fluid intake) (Knepper et al., 2015). In glucosuria, competition arises between the osmotic effect of glucose and the antidiuretic effect of ADH. Glucose present in the tubular lumen increases the osmolality of the tubular fluid and prevents water reabsorption, despite elevated ADH levels. Studies of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of alloxan-induced experimental diabetes confirmed progressive impairment of the ability of the kidneys to concentrate urine, reflecting impairment of the interaction between the ADH-aquaporin system and osmotic diuresis (Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

5. RENAL GLUCOSE THRESHOLD: A NEW CONCEPTUAL MODEL

5.1. Traditional Model: RGT as a Consequence of Transporter Saturation

The traditional model of the RGT, which dominates physiology textbooks and clinical medicine, regards glucosuria exclusively as a consequence of SGLT2 transporter saturation when a certain glycaemia level is exceeded. According to this model, the RGT is determined by the number and kinetic characteristics of SGLT2 in the proximal tubules, glucosuria is a "passive" consequence of transport system overload, and the evolutionary significance of the RGT is explained solely by transport capacity limitations (Gerich, 2010). This model is correct from a molecular point of view, but does not answer the question of the evolutionary rationale for precisely this level of RGT.

5.2. New Model of Prof. Gozhenko A.I.: RGT as a Mechanism for the Protection of Cellular Hydration

We propose an alternative conceptual model, first formulated by Prof. Gozhenko A.I. (Gozhenko et al., 2017; Olenovych et al., 2020; Olenovych et al., 2025), according to which the RGT is an evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration. The key propositions of this model are as follows.

First, the mathematical correspondence between the RGT and the upper limit of normal osmolality is not coincidental: at a glycaemia of 10 mmol/L and normal values of sodium and urea, plasma osmolality is 295 mOsm/kg — precisely the upper limit of the normal range.

Second, glucosuria is an active protective mechanism, not a passive consequence of overload: the excretion of glucose in the urine reduces the osmotic load on the blood plasma and prevents further increases in osmolality — this is a "pressure relief valve" for osmotic pressure.

Third, the organism "sacrifices" glucose in order to maintain cellular hydration, reflecting the hierarchy of physiological priorities: maintaining water homeostasis is more critical for survival than preserving every gram of glucose.

Fourth, the adaptive elevation of the RGT in T2DM is a pathological phenomenon that disrupts the protective mechanism of glucosuria, allowing glycaemia to rise to levels that cause chronic cellular dehydration and hyperosmolality.

This concept is consistent with the results of studies of the features of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of experimental diabetes mellitus, which showed progressive impairment of urinary osmotic concentration in parallel with increasing duration and severity of hyperglycaemia (Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

5.3. Evidence Supporting the New Model

The evolutionary conservation of the RGT at 8–10 mmol/L in different mammals indicates its important physiological significance. If the RGT were determined solely by the kinetics of SGLT2, greater variability between species would be expected. Instead, the correspondence of the RGT with the upper limit of normal osmolality is observed in most mammals, supporting the hypothesis of the evolutionary rationale for this level (Vallon & Thomson, 2020). Clinical observations also confirm the relationship between the RGT and osmotic homeostasis:

glucosuria in pregnancy (reduction of RGT due to hyperfiltration) protects against hyperosmolality in gestational diabetes; elevation of the RGT in T2DM correlates with elevated mean plasma osmolality and chronic cellular dehydration; SGLT2i therapy, which reduces the RGT, improves cellular hydration and reduces plasma osmolality (Ferrannini et al., 2014). Studies of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus showed that impairments of ion transport in the proximal tubules are closely related to changes in osmotic homeostasis (Boychuk et al., 2016; Olenovych et al., 2023). The use of SGLT2i is a natural experiment confirming the new model: artificial reduction of the RGT to approximately 4–5 mmol/L leads to a reduction in plasma osmolality, improvement of cellular hydration, reduction of blood pressure, improvement of renal function, and cardioprotective effects (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019).

6. RENAL GLUCOSE THRESHOLD IN DIABETES MELLITUS

6.1. Changes in RGT and Tm_G in Type 2 Diabetes Mellitus

In T2DM, a paradoxical elevation of the RGT and Tm_G is observed, which is one of the mechanisms maintaining chronic hyperglycaemia. The study by Rahmoune et al. (2005) showed that in patients with T2DM, Tm_G is elevated by approximately 20% compared to healthy individuals (375 mg/min vs. 450 mg/min). Subsequent studies by DeFronzo et al. (2013) confirmed these data and showed that the RGT in T2DM can be 11–13 mmol/L instead of the normal 8.9–10.0 mmol/L. The mechanisms of Tm_G elevation in T2DM include: upregulation of SGLT2 expression (chronic hyperglycaemia stimulates transcription of the SLC5A2 gene through mechanisms including activation of the transcription factor HNF-1 α and epigenetic modifications); hypertrophy of the proximal tubules (increase in proximal tubular mass by 15–20%, which increases the total number of SGLT2 transporters); increased activity of Na⁺/K⁺-ATPase (hyperglycaemia stimulates the activity of Na⁺/K⁺-ATPase on the basolateral membrane, which strengthens the electrochemical sodium gradient and increases the driving force for SGLT2); increased GFR at early stages (hyperfiltration in early T2DM increases FGL, which stimulates adaptive elevation of Tm_G) (Vallon & Thomson, 2020; DeFronzo et al., 2013).

The elevation of the RGT in T2DM has important clinical consequences: patients with T2DM may have glycaemia of 11–13 mmol/L without glucosuria; the absence of the protective mechanism of glucosuria allows plasma osmolality to chronically exceed 295–300 mOsm/kg, leading to chronic cellular dehydration; cellular dehydration stimulates secretion of glucagon and cortisol, which amplifies hyperglycaemia and closes the vicious circle (Häussinger et al., 1994). Studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus confirmed that changes in Tm_G are one of the key pathophysiological mechanisms of diabetic nephropathy progression (Olenovych et al., 2020). DeFronzo (2009) proposed the concept of the "ominous octet" — eight pathophysiological mechanisms maintaining hyperglycaemia in T2DM, among which is elevated renal glucose reabsorption (elevated Tm_G and RGT). This concept emphasises that the kidneys are not only a "victim" of diabetes, but also an active participant in the pathogenesis of hyperglycaemia.

6.2. Changes in RGT in Type 1 Diabetes Mellitus

In T1DM, the situation is more variable and depends on the stage of the disease. At the early stages of T1DM, the RGT may be normal or somewhat reduced. Hyperfiltration observed at the early stages of T1DM increases FGL with relatively unchanged Tm_G, which reduces the effective RGT. This explains why glucosuria in T1DM may appear at relatively lower glycaemia levels than in T2DM (Mogensen, 1976). With the development of diabetic

nephropathy and a decline in GFR ($<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), the RGT increases. At GFR $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, glucosuria may be absent even with significant hyperglycaemia ($>15 \text{ mmol/L}$), since the decrease in FGL is compensated by a decrease in Tm_G (Cherney et al., 2014). In diabetic ketoacidosis (DKA), significant glucosuria ($>50 \text{ g/day}$) is one of the key mechanisms of osmotic diuresis and dehydration. The fluid deficit in DKA can be 3–6 L, and in hyperosmolar hyperglycaemic state — 8–10 L (Kitabchi et al., 2009). Studies of the pathophysiology of proteinuria during the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus showed that impairments of glomerular filtration and tubular protein reabsorption are interrelated processes reflecting the general impairment of the functional state of the nephron in diabetes (Olenovych, 2019; Olenovych, 2020c).

6.3. Renal Threshold in Pregnancy

Pregnancy is a physiological state in which the RGT decreases due to hyperfiltration. GFR during pregnancy increases by 40–60% (to 150–180 mL/min) due to increased cardiac output and renal blood flow. With relatively unchanged Tm_G , the increase in GFR leads to a decrease in the effective RGT (Davison & Hytten, 1974):

$$C_{\text{threshold}} = \frac{Tm_G \cdot GFR_{\text{pregnancy}}}{375 \text{ mg/min}} = \frac{175 \text{ mL/min} \cdot 2.14 \text{ mg/mL}}{375 \text{ mg/min}} = 11.9 \text{ mmol/L (theoretical)}$$

However, taking into account the "splay" phenomenon, the real RGT during pregnancy decreases to 6–8 mmol/L, which explains physiological glucosuria of pregnancy — a condition observed in 10–15% of pregnant women without hyperglycaemia (Davison & Hytten, 1974). From the perspective of the new conceptual model of Prof. Gozhenko A.I., the reduction of the RGT during pregnancy is an adaptive mechanism: the foetus requires a stable supply of glucose, so the mother's organism "adjusts" the renal threshold to a lower level to prevent excessive hyperglycaemia and the associated hyperosmolality, which could negatively affect foetal development.

6.4. Renal Threshold in Chronic Kidney Disease

In CKD, the relationships between GFR, Tm_G , and RGT change substantially. At early stages of CKD (GFR 60–89 mL/min/1.73 m²), the decline in GFR may be partially compensated by preserved or even elevated Tm_G in functioning nephrons (hypertrophy and hyperfunction of residual nephrons). At late stages of CKD (GFR $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), the decrease in the total number of functioning nephrons leads to a proportional decrease in both GFR and Tm_G , but the RGT increases, since the relative decrease in GFR outpaces the decrease in Tm_G (Tuttle et al., 2014). At CKD stages 3b–4 (GFR 15–44 mL/min/1.73 m²), the effectiveness of SGLT2i as glucose-lowering agents decreases substantially due to the reduction in FGL. However, the cardio- and nephroprotective effects of these drugs are preserved at lower GFR values (down to 20 mL/min/1.73 m²), indicating the presence of mechanisms of action independent of glucosuria (Perkovic et al., 2019; Wanner et al., 2016). Studies of the renin-angiotensin system in the regulation of excretory renal function in experimental diabetes mellitus showed that RAAS activation is one of the key mechanisms of renal dysfunction progression in diabetes (Olenovych, 2020).

7. GLUCOSURIA AND WATER METABOLISM: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

7.1. Osmotic Diuresis: Mechanisms and Quantitative Characteristics

Osmotic diuresis occurs when a sufficient amount of non-reabsorbed osmolytes accumulates in the tubular lumen, preventing water reabsorption. In glucosuria, non-reabsorbed glucose is the main osmolyte causing osmotic diuresis. The mechanism of osmotic diuresis in glucosuria

includes several successive stages. At the first stage, glucose accumulates in the proximal tubular lumen: when the RGT is exceeded, non-reabsorbed glucose remains in the tubular lumen, increasing the osmolality of the tubular fluid. At the second stage, water reabsorption in the proximal tubule decreases: normally, water reabsorption is isosmotic, but when the osmolality of the tubular fluid increases due to glucose accumulation, the osmotic gradient between the tubular fluid and the peritubular capillaries decreases, reducing water reabsorption (Koeppen & Stanton, 2013). At the third stage, the volume of fluid entering the loop of Henle increases, which "dilutes" the concentration gradient in the renal medulla and reduces the efficiency of urine concentration. At the fourth and fifth stages, the concentration gradient in the renal medulla is disrupted and diuresis increases — the result is a significant increase in the volume of final urine with relatively low osmolality, despite elevated ADH levels (Sands & Layton, 2021). Studies of urinary osmotic concentration during the development of alloxan-induced experimental diabetes confirmed progressive deterioration of the ability of the kidneys to concentrate urine, which is a direct reflection of the described mechanisms of osmotic diuresis (Olenovych & Zukow, 2022).

Each gram of glucose excreted in the urine "pulls" approximately 15–20 mL of water with it (Koeppen & Stanton, 2013). Thus:

Glucosuria (g/day)	Additional diuresis (mL/day)	Clinical situation
5–10	75–200	Minimal hyperglycaemia
20–30	300–600	Moderate T2DM decompensation
50–70	750–1400	Significant T2DM decompensation
60–100	900–2000	SGLT2i therapy
>100	>2000	Severe T2DM decompensation

In hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS), glucosuria may exceed 200–300 g/day, leading to diuresis of 4–6 L/day and a fluid deficit of 8–10 L (Kitabchi et al., 2009; Stoner, 2005). The osmolar clearance (C_{osm}) in glucosuria is described by the formula:

$$C_{osm} = U_{osm} \times V \cdot \frac{P_{osm}}{C_{osm}} \quad [C_{osm} = P_{osm} U_{osm} \times V]$$

where U_{osm} is urine osmolality (mOsm/kg), V is urine volume (mL/min), and P_{osm} is plasma osmolality (mOsm/kg). Free water clearance (CH_2O) is an indicator reflecting the ability of the kidneys to excrete or retain "free" water:

$$CH_2O = V - C_{osm} = V \times (1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}}) \quad [CH_2O = V - C_{osm} = V \times (1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}})]$$

In osmotic diuresis caused by glucosuria, CH_2O is usually positive (the kidneys excrete hypotonic urine), leading to relative hypernatraemia and plasma hyperosmolality (Rose & Post, 2001). Studies of the features of tubular transport of osmotically active substances and osmoregulatory processes during the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus confirmed progressive impairment of osmolar clearance and free water clearance with increasing duration of diabetes (Olenovych et al., 2025).

7.2. Electrolyte Disturbances in Glucosuria

Osmotic diuresis in glucosuria leads to natriuresis; however, sodium losses are relatively smaller compared to water losses. The sodium concentration in urine during osmotic diuresis is usually 40–80 mmol/L. This means that the urine is hypotonic relative to plasma, and fluid

losses are predominantly "free water" in nature (Palmer & Clegg, 2015). In uncompensated glucosuria, hypertonic dehydration develops (loss predominantly of water with relative preservation of sodium), manifesting as plasma hyperosmolality, hypernatraemia, and cellular dehydration. It is important to take into account the phenomenon of "pseudohyponatraemia" in hyperglycaemia: every 5.5 mmol/L increase in glycaemia above normal reduces the measured plasma sodium concentration by approximately 1.6 mmol/L due to osmotic movement of water from cells into the extracellular space (Hillier et al., 1999). Glucosuria and the associated osmotic diuresis lead to kaliuresis through: increased delivery of sodium to the distal nephron segments, secondary hyperaldosteronism due to reduced CBV, and increased fluid flow through the distal nephron (Palmer & Clegg, 2015). Despite significant urinary potassium losses, in DKA the plasma K^+ level may be normal or even elevated due to K^+ exit from cells in acidosis and insulin deficiency (total K^+ deficit in DKA is 3–5 mmol/kg body weight) (Kitabchi et al., 2009). Osmotic diuresis also reduces the reabsorption of phosphates and magnesium in the proximal tubules, which may lead to hypophosphataemia and hypomagnesaemia (Biber et al., 2013; Quamme, 1997). Studies of the features of the ionoregulatory function of rat kidneys during the development of experimental diabetes mellitus showed progressive impairment of the transport of major ions, correlating with the duration of hyperglycaemia and the degree of proximal tubular damage (Olenovych et al., 2023; Olenovych, 2020a). Studies of transtubular transport of calcium and phosphates during the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus showed that impairment of the reabsorption of these ions is one of the early manifestations of diabetic tubulopathy (Olenovych et al., 2024a).

7.3. Dehydration and Its Systemic Consequences

Dehydration is classified by severity depending on the percentage of body weight loss: mild (1–2%) — thirst, slight reduction in diuresis; moderate (3–5%) — pronounced thirst, dry mucous membranes, tachycardia, reduced skin turgor; severe (6–9%) — pronounced tachycardia, hypotension, oliguria, impaired consciousness; critical (>10%) — shock, anuria, coma (Cheuvront & Kenefick, 2014). In chronic glucosuria (for example, in uncompensated T2DM), dehydration develops gradually and may reach 3–5% without pronounced clinical symptoms, as the body partially compensates for fluid losses through the thirst mechanism and reduced diuresis. In dehydration caused by glucosuria, the following compensatory mechanisms are activated: the thirst mechanism (plasma hyperosmolality stimulates hypothalamic osmoreceptors → sensation of thirst → increased fluid intake); RAAS activation (reduction of CBV → activation of renal baroreceptors → increased renin secretion → formation of angiotensin II → stimulation of aldosterone secretion → sodium and water retention); increased ADH secretion (plasma hyperosmolality and reduced CBV are two independent stimuli for ADH secretion); sympathetic activation (reduction of CBV activates the sympathetic nervous system → tachycardia, vasoconstriction, increased cardiac output) (Bankir et al., 2017; Schrier, 2010). Studies of the renin-angiotensin system in the regulation of excretory renal function in experimental diabetes mellitus confirmed the key role of the RAAS in compensating for dehydration in diabetes and showed that pharmacological blockade of the RAAS significantly alters the pattern of electrolyte disturbances (Olenovych, 2020; Olenovych, 2020a).

Hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) is the most severe manifestation of water metabolism disturbances in diabetes mellitus. The diagnostic criteria for HHS include: glycaemia >33.3 mmol/L (600 mg/dL), plasma osmolality >320 mOsm/kg, absence or minimal ketoacidosis (pH >7.30, bicarbonate >15 mmol/L), and impaired consciousness of varying degree. The pathophysiology of HHS includes a vicious circle: hyperglycaemia → osmotic diuresis → dehydration → increased plasma osmolality → further increase in glycaemia (due

to reduced renal glucose clearance with decreasing CBV and GFR) → even greater dehydration. Mortality in HHS is 5–20%, which is considerably higher than in DKA (Kitabchi et al., 2009).

8. INTERACTION OF THE RENAL GLUCOSE THRESHOLD WITH OTHER SYSTEMS OF WATER METABOLISM REGULATION

8.1. The ADH-Aquaporin System and Glucosuria

ADH acts on collecting duct cells through V2 receptors coupled to Gs protein. Binding of ADH to the V2 receptor activates adenylate cyclase → increase in intracellular cAMP → activation of protein kinase A (PKA) → phosphorylation of AQP2 at residue Ser256 → movement of AQP2-containing vesicles to the apical membrane → increase in water permeability → water reabsorption (Knepper et al., 2015). Prolonged ADH stimulation also increases transcription of the AQP2 gene, increasing the total number of AQP2 molecules in collecting duct cells (Nielsen et al., 2002). In glucosuria, functional competition arises between the osmotic effect of glucose and the antidiuretic effect of ADH. Even at maximum ADH concentration and maximum water permeability of the collecting ducts, the kidneys cannot completely reabsorb water if the osmotic load exceeds a certain threshold. This explains why polyuria in uncompensated diabetes persists even in the presence of pronounced plasma hyperosmolality and maximal ADH secretion. In diabetes mellitus, changes in the expression and function of renal aquaporins are observed: studies in animal models of diabetes showed reduced expression of AQP2 and AQP3 in the collecting ducts, which may partly explain the impairment of the concentrating function of the kidneys in diabetes (Nielsen et al., 2002). Studies of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of alloxan-induced experimental diabetes confirmed progressive impairment of the ability of the kidneys to concentrate urine, reflecting impairment of the interaction between the ADH-aquaporin system and osmotic diuresis (Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

8.2. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Glucosuria

Glucosuria and the associated dehydration activate the RAAS through two main mechanisms: baroreceptor (reduction of CBV → decrease in pressure in afferent arterioles → activation of baroreceptors of the juxtaglomerular apparatus → increased renin secretion) and tubuloglomerular (increased NaCl delivery to the macula densa → activation of tubuloglomerular feedback → increased renin secretion) (Vallon & Thomson, 2020). Renin → angiotensin I → angiotensin II (via ACE) → aldosterone → retention of Na⁺ and excretion of K⁺ in collecting ducts → partial compensation for fluid losses. Studies of the renin-angiotensin system in the regulation of excretory renal function in experimental diabetes mellitus showed that RAAS activation is one of the key mechanisms of dehydration compensation in diabetes, and pharmacological blockade of the RAAS significantly alters the pattern of electrolyte disturbances and the osmoregulatory function of the kidneys (Olenovych, 2020; Olenovych, 2020a). During SGLT2i therapy, moderate RAAS activation is observed due to reduction of CBV and natriuresis. However, unlike classical diuretics, SGLT2i do not cause pronounced electrolyte disturbances, since the natriuresis during their use is moderate and self-limiting (Heerspink et al., 2016).

8.3. Tubuloglomerular Feedback and the RGT

Tubuloglomerular feedback (TGF) is a key mechanism of GFR and renal blood flow autoregulation. When NaCl delivery to the macula densa increases, TGF is activated → afferent vasoconstriction → decrease in GFR and renal blood flow (Vallon & Thomson, 2020). In T2DM, increased reabsorption of glucose and NaCl through SGLT2 in the proximal tubule reduces NaCl delivery to the macula densa → suppression of TGF → afferent vasodilation → increase in GFR and intraglomerular pressure → hyperfiltration → progression of diabetic

nephropathy (Vallon & Thomson, 2020). SGLT2 inhibitors, by blocking glucose and NaCl reabsorption in the proximal tubule, increase NaCl delivery to the macula densa → activation of TGF → afferent vasoconstriction → decrease in GFR and intraglomerular pressure → nephroprotective effect (Upadhyay, 2024; Heerspink et al., 2016). Studies of glomerulotubular balance in experimental nephritis in young and old rats showed that impairment of this balance is one of the key mechanisms of renal dysfunction progression (Dotsyuk et al., 2012), which has direct relevance for understanding the pathophysiology of diabetic nephropathy.

9. SGLT2 INHIBITORS: PHARMACOLOGICAL REDUCTION OF THE RENAL THRESHOLD AND ITS CONSEQUENCES FOR WATER METABOLISM

9.1. Mechanism of Action and Pharmacological Characteristics

SGLT2 inhibitors (gliflozins) are a class of oral glucose-lowering drugs that act by competitive and reversible blockade of SGLT2 in the proximal tubules of the kidneys. This leads to an artificial reduction of the RGT to approximately 4–5 mmol/L and an increase in urinary glucose excretion to 60–100 g/day (Mudaliar et al., 2015). Currently, four main representatives of the class are used in clinical practice:

Drug	SGLT2/SGLT1 selectivity	Daily dose	FDA approval
Dapagliflozin	~1200:1	5–10 mg	2012
Canagliflozin	~250:1	100–300 mg	2013
Empagliflozin	~2700:1	10–25 mg	2014
Ertugliflozin	~2000:1	5–15 mg	2017

SGLT2i reduce T_m_G and RGT in a dose-dependent manner: at maximum therapeutic doses, T_m_G decreases by approximately 30–50% from baseline, the RGT decreases from 10–13 mmol/L (in T2DM) to approximately 4–5 mmol/L, and urinary glucose excretion increases to 60–100 g/day (DeFronzo et al., 2013; Ferrannini et al., 2014). It is important that the effectiveness of SGLT2i depends on the glycaemia level: at normoglycaemia, glucosuria is minimal since FGL is low, which explains the low risk of hypoglycaemia with SGLT2i monotherapy (Zinman et al., 2015).

9.2. Effects of SGLT2i on Water Metabolism

Glucosuria induced by SGLT2i is accompanied by osmotic diuresis. With excretion of 70–80 g of glucose per day, the additional diuresis is approximately 1.0–1.6 L/day. Studies using the isotope dilution method showed that SGLT2i therapy leads to a reduction in CBV by approximately 7–10% from baseline (Marton et al., 2024). Alongside glucosuria, SGLT2i cause natriuresis through a direct effect (SGLT2 blockade reduces Na^+ cotransport together with glucose) and an indirect effect via TGF. Natriuresis during SGLT2i therapy is self-limiting: RAAS activation and increased aldosterone levels compensate for the initial sodium losses within 1–2 weeks (Heerspink et al., 2016). The reduction in systolic BP during SGLT2i therapy is on average 3–5 mmHg (systolic) and 1–2 mmHg (diastolic) (Tikkanen et al., 2015). SGLT2i therapy reduces plasma osmolality by approximately 3–7 mOsm/kg through glycaemia reduction and moderate natriuresis (Ferrannini et al., 2014). From the perspective of the new conceptual model of Prof. Gozhenko A.I., this reduction in osmolality is one of the key mechanisms that improves cellular hydration and explains the pleiotropic effects of SGLT2i.

9.3. Cardioprotective and Nephroprotective Effects of SGLT2i

Three large randomised clinical trials demonstrated significant cardioprotective effects of SGLT2i. The EMPA-REG OUTCOME trial (Zinman et al., 2015) showed that empagliflozin reduced the risk of cardiovascular death by 38%, the risk of hospitalisations for heart failure by 35%, and the risk of nephropathy progression by 39%. The CANVAS trial (Neal et al., 2017) showed that canagliflozin reduced the risk of cardiovascular events by 14% and the risk of nephropathy progression by 40%. The DECLARE-TIMI 58 trial (Wiviott et al., 2019) showed that dapagliflozin reduced the risk of hospitalisations for heart failure by 27%. The DAPA-HF trial (McMurray et al., 2019) showed that dapagliflozin reduced the risk of worsening heart failure or cardiovascular death by 26% in patients with heart failure with reduced ejection fraction, both with and without diabetes. The EMPEROR-Reduced trial (Packer et al., 2020) showed that empagliflozin reduced the risk of cardiovascular death or hospitalisation for heart failure by 25%. Regarding nephroprotective effects, the CREDENCE trial (Perkovic et al., 2019) showed that canagliflozin reduced the risk of renal failure, doubling of creatinine level, or death from renal or cardiovascular causes by 30%. The DAPA-CKD trial (Heerspink et al., 2020) showed that dapagliflozin reduced the risk of sustained GFR decline of $\geq 50\%$, end-stage renal disease, or death from renal or cardiovascular causes by 39%. The EMPA-KIDNEY trial (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023) showed that empagliflozin reduced the risk of CKD progression or cardiovascular death by 28%.

The cardioprotective effects of SGLT2i are multifactorial and include mechanisms directly related to changes in water metabolism: reduction of preload (decrease in CBV and venous return reduces the end-diastolic volume of the left ventricle and cardiac filling pressure); reduction of afterload (decrease in BP due to natriuresis and reduction of CBV reduces afterload on the left ventricle); improvement of cellular hydration of cardiomyocytes (reduction of plasma osmolality improves cellular hydration of cardiomyocytes, which may improve their function and reduce the risk of arrhythmias) (Marton et al., 2024). The key mechanisms of nephroprotection are reduction of intraglomerular pressure via TGF and reduction of oxygen consumption by proximal tubular cells (Vallon & Thomson, 2020; Gronda et al., 2023; Upadhyay, 2024).

9.4. Risks and Side Effects Related to Water Metabolism

Osmotic diuresis during SGLT2i therapy may lead to clinically significant dehydration, particularly in elderly patients (reduced sensitivity of the thirst mechanism), patients with initially reduced CBV, patients receiving loop diuretics or thiazides, and under conditions of increased sweating or acute illnesses with fluid loss (Scheen, 2015). Orthostatic hypotension is a clinical manifestation of dehydration and reduced CBV during SGLT2i therapy, with a frequency of 1–3% in clinical trials. Euglycaemic diabetic ketoacidosis (euDKA) is a rare but potentially dangerous complication of SGLT2i therapy with a frequency of approximately 0.1–0.2% per year in T2DM and considerably higher in T1DM (up to 2–4% per year) (Goldenberg et al., 2016). Glucosuria during SGLT2i therapy also creates a favourable environment for the proliferation of microorganisms in the urinary tract and genitalia: the frequency of genital mycotic infections is 5–10% in women and 2–4% in men (Scheen, 2015).

10. RENAL GLUCOSURIA AS A SEPARATE CLINICAL CONDITION

Renal glucosuria is a condition in which glucose appears in the urine at normal or reduced blood glucose concentration due to a primary defect in the renal transport systems (Santer & Calado, 2010). The classification of renal glucosuria includes: Type A (reduced RGT and Tm_G — the most common type), Type B (normal RGT with reduced Tm_G and pronounced "splay" — rare), and Type O (complete absence of glucose reabsorption — extremely rare). Familial renal

glucosuria (FRG) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the SLC5A2 gene (SGLT2), with a prevalence of approximately 0.2–0.6% in the general population (Santer et al., 2003). More than 80 different mutations in the SLC5A2 gene have been described. Homozygous mutation carriers have significant glucosuria (up to 150 g/day) at normal glycaemia; heterozygous carriers have moderate glucosuria (1–10 g/day) (Calado et al., 2008; Santer & Calado, 2010). The clinical course of FRG is predominantly benign: long-term follow-up (up to 40 years) has not revealed significant adverse consequences for the kidneys, pancreas, or cardiovascular system, which confirms the long-term safety of SGLT2i therapy (Calado et al., 2006; Santer & Calado, 2010). From the perspective of the new conceptual model of Prof. Gozhenko A.I., chronic glucosuria in FRG is a chronic "release" of osmotic pressure that maintains normal plasma osmolality and cellular hydration even at normal glycaemia, which is a compelling confirmation of the concept of the RGT as a mechanism for the protection of cellular hydration.

Fanconi syndrome is a generalised defect of the proximal tubule leading to impaired reabsorption of glucose, amino acids, phosphates, bicarbonate, and other substances. Renal glucosuria in Fanconi syndrome is part of a broader tubular defect, the causes of which may be genetic diseases (cystinosis, Wilson's disease, galactosaemia) or acquired conditions (toxic damage by heavy metals, antiretroviral drugs, myeloma disease, amyloidosis) (Koeppen & Stanton, 2013). Differential diagnosis between FRG and Fanconi syndrome is an important clinical task: in FRG, glucosuria is isolated, whereas in Fanconi syndrome it is combined with aminoaciduria, phosphaturia, bicarbonaturia, and other manifestations of generalised tubular dysfunction. The study by Dotsyuk et al. (2012) on glomerulotubular balance in experimental nephritis in young and old rats confirmed that impairment of tubular function is one of the key mechanisms of renal dysfunction progression, which has direct relevance for understanding the pathophysiology of renal glucosuria in various kidney diseases.

11. CLINICAL SIGNIFICANCE AND PRACTICAL ASPECTS

11.1. Glucosuria as a Marker of Glycaemic Control

Traditionally, glucosuria was used as a simple method of monitoring glycaemic control in diabetes mellitus. However, this method has significant limitations: individual variability of the RGT (in different individuals, the RGT may range from 6 to 14 mmol/L), elevated RGT in T2DM (may mask hyperglycaemia up to 11–13 mmol/L), reduction of GFR in nephropathy (leads to absence of glucosuria even with significant hyperglycaemia >15 mmol/L), dilution of urine in polyuria, and absence of correlation with postprandial glycaemia. However, in conditions of limited access to glucometers and continuous glucose monitoring systems, urinary glucose determination remains a useful screening method, particularly in low-income countries. From the perspective of the new conceptual model of Prof. Gozhenko A.I., the absence of glucosuria in T2DM may indicate not only normoglycaemia, but also a pathological elevation of the RGT, which is a marker of a more severe course of the disease and a higher risk of chronic cellular dehydration.

11.2. Assessment of Water Balance and Recommendations for Correction

Comprehensive assessment of water balance in patients with glucosuria includes clinical parameters (body weight, skin turgor and mucous membrane moisture, blood pressure in supine and standing positions, heart rate, daily diuresis and fluid balance) and laboratory parameters (plasma osmolality, sodium concentration corrected for glycaemia level, potassium, magnesium, phosphate concentrations, haematocrit and total protein, urine osmolality and urine sodium concentration, urea and creatinine levels, blood and urine ketone levels during SGLT2i therapy) (Seifter, 2014). In uncompensated diabetes mellitus with glucosuria, the following are

recommended: optimisation of glycaemic control (primary measure), increased fluid intake to 2.5–3.5 L/day, correction of hypokalaemia, hypophosphataemia, and hypomagnesaemia as indicated, and in severe dehydration — intravenous rehydration. During SGLT2i therapy, the following are necessary: informing patients about the need for adequate fluid intake (≥ 2 L/day), special caution in elderly patients and patients with CKD, adherence to "sick day rules" (temporary discontinuation of SGLT2i in acute illnesses with dehydration risk), monitoring of BP and ketones (Handelsman et al., 2016). In HHS, the following are recommended: aggressive intravenous rehydration (1–1.5 L of 0.9% NaCl in the first hour, then 250–500 mL/h), correction of electrolyte disturbances, insulin therapy after initiation of rehydration, monitoring of plasma osmolality every 2–4 hours with a target reduction rate of no more than 3–4 mOsm/kg/h (Kitabchi et al., 2009).

12. DISCUSSION

12.1. The New Conceptual Model in the Context of Contemporary Research

The conceptual model of the RGT as a mechanism for the protection of cellular hydration, proposed by Prof. Gozhenko A.I., finds support in a number of contemporary studies. The study by Vallon & Thomson (2020) in *Nature Reviews Nephrology* emphasises the role of tubular mechanisms in maintaining glucose homeostasis and their pathological changes in diabetes. The study by Spellman et al. (2024) describes in detail the "splay" phenomenon and its significance for understanding the dynamic nature of the RGT. The study by Hotait et al. (2022) reveals the role of the proximal tubule as an active regulator of glucose homeostasis.

The mathematical correspondence between the RGT and the upper limit of normal osmolality is the key argument in favour of the new model. This correspondence is observed regardless of the method of osmolality calculation and is stable across different populations. At a glycaemia of 10 mmol/L and normal values of sodium and urea, plasma osmolality is 295 mOsm/kg — precisely the upper limit of the normal range. Exceeding this glycaemia level leads to clinically significant hyperosmolality and cellular dehydration. An additional argument is that in T2DM, the elevation of the RGT to 11–13 mmol/L correlates with a chronic increase in plasma osmolality to 300–305 mOsm/kg, corresponding to a level of chronic subclinical cellular dehydration. The study by Häussinger et al. (1994) showed that even moderate cellular dehydration (reduction of cell volume by 5–10%) significantly affects hepatocyte metabolism, stimulating glycogenolysis and gluconeogenesis, which may amplify hyperglycaemia. This forms a vicious circle: elevated RGT → chronic hyperglycaemia → chronic hyperosmolality → cellular dehydration → amplification of hyperglycaemia. The results of studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus confirm that impairment of the osmoregulatory function of the kidneys is one of the early and progressive manifestations of diabetic nephropathy, which is consistent with the new conceptual model (Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

12.2. Comparison with Other Theories and an Integrative Model

The traditional theory of "glucose conservation" holds that the kidneys evolutionarily developed a maximally efficient glucose reabsorption system to preserve this valuable energy substrate. This theory has a significant drawback: if the evolutionary goal were maximum glucose preservation, it would be logical to expect a considerably higher RGT or even the absence of glucosuria at any physiologically possible glycaemia level. The "tubular protection" theory (Vallon & Thomson, 2020) holds that the RGT is determined by the need to protect proximal tubular cells from excessive energy load. This theory is more convincing, but does not explain the precise correspondence of the RGT with the upper limit of normal plasma osmolality.

The integrative model proposed by Prof. Gozhenko A.I. regards the RGT as the result of several evolutionarily formed protective mechanisms: protection of cellular hydration (systemic level), protection of proximal tubular cells from excessive energy load (local level), maintenance of tubuloglomerular balance (nephron level), and preservation of the osmotic gradient of the renal medulla (organ level). Studies of glomerulotubular balance in experimental nephritis (Dotsyuk et al., 2012) and renal mechanisms of carbohydrate status regulation in diabetes (Olenovych et al., 2020) confirm the importance of an integrative approach to understanding renal function.

12.3. Limitations of the Review and Directions for Future Research

The narrative nature of the review may be subject to biased selection of literature. The mathematical correspondence between the RGT and the upper limit of normal osmolality is indirect evidence for the new model, and specially designed prospective studies are required for its definitive confirmation. Most of the cited studies were conducted predominantly in patients of European origin, which may limit the generalisation of results to other populations. Promising directions for future research include: prospective studies of the relationship between the RGT and plasma osmolality; studies of the effect of RGT correction on cellular hydration; genetic studies of polymorphisms in the SLC5A2 and SLC5A1 genes; studies of the optimal dose of SGLT2i taking into account individual RGT and plasma osmolality; studies of the role of cellular hydration in the pathogenesis of diabetic complications; studies of the interaction between the RGT and the ADH-aquaporin system in diabetes. Particularly promising are studies of the features of tubular transport of osmotically active substances and osmoregulatory processes during the development of diabetes mellitus, which have already been initiated and are yielding important results (Olenovych et al., 2025; Olenovych & Zukow, 2022).

13. EXTENDED CONCLUSIONS

Conclusion 1. The renal glucose threshold is a complex dynamic parameter determined by the interaction between the filtered glucose load and maximum tubular reabsorption.

The RGT (8.9–10.0 mmol/L) is not a fixed constant but a dynamic parameter determined by the ratio between FGL ($FGL = GFR \times C_{\text{glucose}}$) and Tm_G , realised predominantly through SGLT2 (90%) in the S1–S2 segments and SGLT1 (10%) in the S3 segment of the proximal tubule of the nephron. The "splay" phenomenon, caused by nephron heterogeneity and Michaelis-Menten kinetics of transporters ($V = V_{\text{max}} \times [S] / (K_m + [S])$), results in the real RGT being considerably lower than the theoretical maximum (16.7 mmol/L at $Tm_G = 375$ mg/min and $GFR = 125$ mL/min). The dynamic nature of the RGT is confirmed by its changes in various physiological and pathological states: reduction in pregnancy (due to hyperfiltration), elevation in T2DM (due to adaptive increase in Tm_G and proximal tubular hypertrophy), and in CKD (due to GFR decline). Studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus confirmed that changes in the RGT are one of the key pathophysiological mechanisms of diabetic nephropathy progression (Olenovych et al., 2020; Olenovych et al., 2023). Understanding the dynamic nature of the RGT has important clinical significance: the absence of glucosuria does not guarantee normoglycaemia (especially with elevated Tm_G in T2DM), and the presence of glucosuria does not always indicate hyperglycaemia (with reduced RGT — renal glucosuria, pregnancy) (DeFronzo et al., 2013; Santer & Calado, 2010).

Conclusion 2. The new conceptual model of the renal glucose threshold, proposed by Prof. Gozhenko A.I., regards the RGT as an evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration.

The new conceptual model, first proposed by Prof. Gozhenko A.I. and developed in co-authorship with Zukow W., Olenovych O.A., and Gozhenko O.A. (Gozhenko et al., 2017;

Kuznetsova et al., 2018; Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025), regards the RGT not as a passive consequence of transport system saturation, but as an evolutionarily formed mechanism for the protection of cellular hydration. The central argument in favour of this model is the mathematical correspondence between the RGT (8–10 mmol/L) and the upper limit of normal plasma osmolality (295 mOsm/kg): each mmol/L of glucose contributes 1 mOsm/kg to plasma osmolality ($Posm=2\times[Na^+]+[Glu]+[Urea]$ $Posm=2\times[Na^+]+[Glu]+[Urea]$), and exceeding the level of 10 mmol/L at normal sodium and urea values leads to osmolality above 295 mOsm/kg, which is the upper limit of the normal range and the critical threshold for cellular dehydration. The evolutionary conservation of the RGT at 8–10 mmol/L in most mammals, regardless of body size and metabolic rate, is an additional argument in favour of the new model (Vallon & Thomson, 2020). This concept opens a fundamentally new perspective on the physiology of the kidneys and the pathophysiology of diabetes mellitus, regarding glucosuria not as a pathological phenomenon, but as a physiologically programmed protective mechanism.

Conclusion 3. Impairment of the osmoregulatory function of the kidneys is one of the earliest and pathogenetically most significant manifestations of diabetic nephropathy.

The results of studies of the osmoregulatory function of the kidneys during the development of alloxan-induced experimental diabetes, conducted by Olenovych O.A. (Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025), convincingly demonstrate that impairments of the osmoregulatory function of the kidneys develop already at the early stages of the disease and progress in parallel with increasing duration and severity of hyperglycaemia. These impairments include progressive deterioration of the ability of the kidneys to concentrate urine (reduction of maximum urine osmolality), impairment of free water clearance ($CH_2O=V\times(1-U_{osm}/Posm)$ $CH_2O=V\times(1-U_{osm}/Posm)$), and impairment of tubular transport of osmotically active substances. These changes are a direct consequence of osmotic diuresis caused by glucosuria, and of impairment of the interaction between the ADH-aquaporin system and the osmotic load in the tubular fluid. Importantly, these impairments precede the development of proteinuria and GFR decline, confirming their pathogenetic role in the progression of diabetic nephropathy (Boychuk et al., 2017; Olenovych, 2019). The study by Olenovych & Zukow (2022) confirmed that urinary osmotic concentration is a sensitive marker of early diabetic tubulopathy that can be used for early diagnosis and monitoring of diabetic nephropathy progression.

Footnote: We express our sincere gratitude for collaboration and consultations to Professor A.I. Gozhenko.

Conclusion 4. Impairments of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus are part of a unified syndrome of tubular dysfunction, pathogenetically related to changes in the renal glucose threshold.

The results of studies of the ionoregulatory function of the kidneys in diabetes mellitus (Boychuk et al., 2016; Olenovych, 2020a; Olenovych et al., 2023; Olenovych et al., 2024a) convincingly demonstrate that impairments of the transport of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , and phosphates in the proximal tubules are pathogenetically related to changes in the RGT and impairments of the osmoregulatory function of the kidneys. These impairments form a unified syndrome of tubular dysfunction in diabetes that progresses in parallel with increasing duration and severity of hyperglycaemia. The mechanisms of this syndrome include: increased reabsorption of glucose and Na^+ through SGLT2 (which alters the electrochemical gradient in the proximal tubule and affects the transport of other ions); osmotic diuresis (which reduces the reabsorption of K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , and phosphates in the distal nephron segments); RAAS activation (which alters Na^+ and

K⁺ transport in the collecting ducts); hypertrophy and functional changes in proximal tubular cells (which alter their transport activity) (Olenovych, 2020; Olenovych, 2020a). The study by Olenovych (2020a) showed that pharmacological blockade of the RAAS significantly alters the pattern of ionoregulatory disturbances in experimental diabetes mellitus, confirming the key role of the RAAS in the pathogenesis of tubular dysfunction in diabetes. The study by Olenovych et al. (2024a) confirmed that impairment of transtubular transport of calcium and phosphates is one of the early manifestations of diabetic tubulopathy.

Conclusion 5. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of diabetic tubular dysfunction is key and multifaceted.

Studies of the renin-angiotensin system in the regulation of excretory renal function in experimental diabetes mellitus (Olenovych, 2020) and features of the ionoregulatory function of the kidneys against the background of pharmacological RAAS blockade (Olenovych, 2020a; Olenovych, 2020b) convincingly demonstrate that the RAAS plays a key role in the pathogenesis of diabetic tubular dysfunction. RAAS activation in diabetes is a consequence of osmotic diuresis and CBV reduction and leads to: Na⁺ retention and K⁺ excretion in collecting ducts (via aldosterone); vasoconstriction of afferent arterioles (via angiotensin II), which increases intraglomerular pressure and contributes to hyperfiltration; stimulation of collagen synthesis and fibrosis in the kidneys (via angiotensin II); and amplification of inflammatory reactions in renal tissue (via angiotensin II). Pharmacological blockade of the RAAS significantly alters the pattern of ionoregulatory and osmoregulatory disturbances in experimental diabetes mellitus, confirming the key role of the RAAS in the pathogenesis of diabetic nephropathy and substantiating the use of RAAS blockers as nephroprotective agents in diabetes (Olenovych, 2020; Olenovych, 2020a). The interaction between the RAAS and the ADH-aquaporin system in diabetes is an important mechanism determining the degree of water-electrolyte homeostasis impairment (Bankir et al., 2017; Schrier, 2010).

Conclusion 6. The adaptive elevation of the renal glucose threshold in type 2 diabetes mellitus is a pathological phenomenon that forms a vicious circle of chronic hyperglycaemia and cellular dehydration.

In T2DM, the elevation of T_mG and RGT (to 11–13 mmol/L) is the result of several interrelated mechanisms: upregulation of SGLT2 expression (via activation of the transcription factor HNF-1 α and epigenetic modifications); hypertrophy of the proximal tubules (mass increase by 15–20%); increased Na⁺/K⁺-ATPase activity; hyperfiltration at the early stages of T2DM (Rahmoune et al., 2005; DeFronzo et al., 2013; Vallon & Thomson, 2020). The pathological elevation of the RGT destroys the natural protective mechanism of glucosuria, allowing plasma osmolality to chronically exceed 300–305 mOsm/kg. Chronic hyperosmolality leads to cellular dehydration, which stimulates glycogenolysis and gluconeogenesis in hepatocytes (Häussinger et al., 1994), secretion of glucagon and cortisol, amplifying hyperglycaemia and closing the vicious circle. Studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation during the development of experimental diabetes mellitus confirmed that changes in renal glucose reabsorption are one of the key pathophysiological mechanisms of hyperglycaemia progression in diabetes (Olenovych et al., 2020). DeFronzo's (2009) concept of the "ominous octet", which includes elevated renal glucose reabsorption as one of the eight pathophysiological mechanisms maintaining hyperglycaemia in T2DM, confirms the pathological nature of the RGT elevation in T2DM and substantiates the use of SGLT2i as agents that directly eliminate this pathological mechanism.

Conclusion 7. SGLT2 inhibitors realise their pleiotropic effects primarily through restoration of the natural osmotic protective mechanism of the kidneys and improvement of cellular hydration.

From the perspective of the new conceptual model of Prof. Gozhenko A.I., SGLT2i are not merely "glucose-lowering" drugs, but agents for restoring the natural osmotic protective mechanism of the kidneys. Pharmacological reduction of the RGT to approximately 4–5 mmol/L induces glucosuria of 60–100 g/day, which reduces plasma osmolality by approximately 3–7 mOsm/kg (Ferrannini et al., 2014), improves cellular hydration, and triggers a cascade of haemodynamic and metabolic changes. Reduction of CBV by 7–10% (Marton et al., 2024) reduces preload and afterload on the heart, explaining the cardioprotective effects of SGLT2i in heart failure (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Activation of TGF (through increased NaCl delivery to the macula densa upon SGLT2 blockade) reduces intraglomerular pressure and contributes to nephroprotection (Vallon & Thomson, 2020; Upadhyay, 2024). Reduction of oxygen consumption by proximal tubular cells (Gronda et al., 2023) reduces tubular hypoxia and contributes to nephroprotection. The large clinical trials EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015), CANVAS (Neal et al., 2017), DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al., 2019), DAPA-HF (McMurray et al., 2019), EMPEROR-Reduced (Packer et al., 2020), CREDENCE (Perkovic et al., 2019), DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020), and EMPA-KIDNEY (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023) convincingly confirmed the cardio- and nephroprotective effects of SGLT2i, which represents clinical confirmation of the new conceptual model.

Conclusion 8. Glucosuria during SGLT2i therapy and in decompensated diabetes mellitus leads to clinically significant disturbances of water and electrolyte balance requiring active monitoring and correction.

Osmotic diuresis in glucosuria is a powerful mechanism of fluid and electrolyte loss: each gram of glucose in the urine "pulls" approximately 15–20 mL of water with it (Koeppen & Stanton, 2013), and with excretion of 70–80 g of glucose per day (during SGLT2i therapy), the additional diuresis is 1.0–1.6 L/day. Alongside water loss, glucosuria leads to natriuresis (urine sodium concentration in osmotic diuresis 40–80 mmol/L), kaliuresis (through increased sodium delivery to distal nephron segments and secondary hyperaldosteronism), hypophosphataemia, and hypomagnesaemia (Biber et al., 2013; Quamme, 1997; Palmer & Clegg, 2015). In uncompensated T2DM, chronic glucosuria leads to gradual dehydration of 3–5% without pronounced clinical symptoms, which may be masked by compensatory increased fluid intake (polydipsia). The extreme manifestation is HHS with a fluid deficit of 8–10 L and mortality of 5–20% (Kitabchi et al., 2009; Stoner, 2005). During SGLT2i therapy, clinically significant risks include dehydration and orthostatic hypotension (especially in elderly patients and with polypharmacy), euglycaemic diabetic ketoacidosis (frequency 0.1–0.2% per year in T2DM, up to 2–4% in T1DM), and genitourinary infections (Goldenberg et al., 2016; Scheen, 2015). Comprehensive assessment of water balance (plasma osmolality, electrolyte concentrations, daily diuresis, body weight) is a necessary component of the clinical management of patients with glucosuria (Seifter, 2014).

Conclusion 9. Familial renal glucosuria as a natural model of chronic SGLT2 inhibition confirms the long-term safety of pharmacological reduction of the renal glucose threshold and substantiates the new conceptual model.

Familial renal glucosuria (FRG) — an autosomal recessive disease caused by mutations in the SLC5A2 gene (SGLT2) — is a natural "human experiment" that allows assessment of the consequences of chronic SGLT2 inhibition throughout life (Santer & Calado, 2010). The

prevalence of FRG is approximately 0.2–0.6% in the general population, and more than 80 different mutations in the SLC5A2 gene have been described (Santer et al., 2003; Calado et al., 2008). Homozygous mutation carriers have significant glucosuria (up to 150 g/day) at normal glycaemia throughout their lives. Long-term follow-up (up to 40 years) has not revealed significant adverse consequences for the kidneys, pancreas, or cardiovascular system (Calado et al., 2006; Santer & Calado, 2010). This is compelling evidence for the long-term safety of chronic RGT reduction and confirms the new conceptual model of Prof. Gozhenko A.I.: if glucosuria were a pathological phenomenon rather than a physiological protective mechanism, chronic glucosuria in FRG would lead to serious complications. Instead, according to the new model, chronic glucosuria in FRG is a chronic "release" of osmotic pressure that maintains normal plasma osmolality and cellular hydration. This conclusion has important clinical significance: it confirms that long-term SGLT2i therapy is safe from the perspective of renal and pancreatic function, which is consistent with the results of large clinical trials (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019; Perkovic et al., 2019).

Conclusion 10. The new conceptual model of the renal glucose threshold, proposed by Prof. Gozhenko A.I., opens fundamentally new perspectives for understanding the pathophysiology of diabetes mellitus and developing new therapeutic strategies.

The new conceptual model of the RGT, first proposed by Prof. Gozhenko A.I. and developed in co-authorship with Zukow W., Olenovych O.A., and Gozhenko O.A. (Gozhenko et al., 2017; Kuznetsova et al., 2018; Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025), proposes a reinterpretation of the pathophysiology of T2DM as a state of chronic cellular dehydration, and not merely as a state of chronic hyperglycaemia. According to this model, chronic hyperglycaemia in T2DM is not only a metabolic problem (excess glucose as a substrate), but also an osmotic problem (chronic cellular dehydration due to elevated plasma osmolality). This concept opens new perspectives for: reinterpretation of therapeutic targets in T2DM (inclusion of plasma osmolality as a therapeutic target alongside HbA1c); development of new therapeutic strategies aimed at restoring normal RGT and osmotic homeostasis; optimisation of SGLT2i dosing taking into account individual RGT and plasma osmolality; development of new markers of early diabetic nephropathy based on indicators of the osmoregulatory function of the kidneys (Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025); deepening of understanding of the mechanisms of pleiotropic effects of SGLT2i through the lens of osmotic protection of cellular hydration. Further prospective studies of the relationship between the RGT, plasma osmolality, and clinical outcomes in T2DM are necessary to confirm the new conceptual model and develop new therapeutic approaches.

DECLARATION OF CONFLICTS OF INTEREST AND DISCLOSURE

Conflict of Interest

All authors of this narrative review — Gozhenko A.I., Zukow W., Olenovych O.A., and Gozhenko O.A. — declare the absence of any financial or non-financial conflict of interest that could have influenced the results, interpretation, or conclusions of this study. None of the authors received funding, honoraria, consulting fees, or other forms of compensation from pharmaceutical companies producing SGLT2 inhibitors or other drugs mentioned in this review. None of the authors holds shares or patents related to drugs or diagnostic methods discussed in this work.

Funding

This study received no external funding from any governmental, commercial, or non-profit organisations. The study was conducted exclusively within the framework of the scientific activities of the authors at their institutions: the Ukrainian Research Institute of Transport

Medicine, Ministry of Health of Ukraine (Odesa, Ukraine), Nicolaus Copernicus University (Toruń, Poland), and Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

Author Contributions

In accordance with the CRediT (Contributor Roles Taxonomy):

Gozhenko A.I. (Conceptualization, Methodology, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing, Supervision): author of the new conceptual model of the renal glucose threshold as a mechanism for the protection of cellular hydration; developed the concept and methodology of the review; wrote the main text of the manuscript; performed final editing and approved the final version of the manuscript; provided scientific supervision of the studies that formed the basis of the review.

Zukow W. (Investigation, Data Curation, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing): conducted literature search and analysis; participated in writing individual sections of the review; performed critical analysis of the manuscript and contributed important scientific comments; is co-author of the study of urinary osmotic concentration during the development of alloxan-induced experimental diabetes (Olenovych & Zukow, 2022).

Olenovych O.A. (Investigation, Data Curation, Formal Analysis, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing): conducted a series of original studies of the renal mechanisms of carbohydrate status regulation, osmoregulatory and ionoregulatory functions of the kidneys in experimental diabetes mellitus; provided data from her own studies to substantiate the new conceptual model; participated in writing the clinical sections of the review and performed clinical interpretation of data.

Gozhenko O.A. (Writing – Review & Editing, Validation): performed critical analysis of the manuscript; verified the correctness of scientific statements and the consistency of data with cited sources; participated in validation of the new conceptual model; is co-author of studies that formed the basis of the review (Kuznetsova et al., 2018).

Ethical Aspects

This review is a secondary study (narrative literature review) and does not include original studies on humans or animals. All original studies whose results are cited in this review were conducted in accordance with the ethical standards in force at the time of their conduct and received appropriate permissions from the ethics committees of the institutions where they were conducted.

USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE

In accordance with the requirements of leading scientific journals and the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the authors of this narrative review declare the following regarding the use of artificial intelligence (AI) tools and large language models (LLMs) in the preparation of this work.

In the process of writing this narrative review, an assistant based on a large language model (Monica AI, based on Claude Sonnet) was used exclusively as a tool for: structuring and formatting the text in accordance with APA 7 style requirements; checking the grammatical and stylistic correctness of the text; assisting in formatting bibliographic references in accordance with APA 7 style; and organising large text arrays and ensuring logical consistency of the presentation of material.

All scientific ideas, conceptual propositions, interpretation of data, and scientific conclusions presented in this review are exclusively the result of the intellectual activity of the human authors. The new conceptual model of the renal glucose threshold as a mechanism for the protection of cellular hydration was developed exclusively by Prof. Gozhenko A.I. on the basis of many years of scientific experience and analysis of physiological data, without any

participation of AI tools in the generation of scientific ideas. AI tools were not used for: generation of scientific ideas or hypotheses; interpretation of scientific data; literature search (the search was conducted by the authors manually in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases); writing sections containing original scientific statements or interpretations; and decision-making regarding the inclusion or exclusion of literature sources.

In accordance with the position of most leading scientific journals (Nature, Science, The Lancet, New England Journal of Medicine, and others), AI tools cannot be listed as authors of scientific publications, as they do not bear responsibility for the content of the work and cannot provide consent to publication. Responsibility for the reliability, accuracy, and originality of all scientific statements presented in this review rests exclusively with the human authors. All cited sources were verified by the authors manually for their existence, accessibility, and relevance to the citation context. The authors bear full responsibility for the correctness of all bibliographic references.

REFERENCES

- Alsahli, M., & Gerich, J. E. (2020). Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *133*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.033>
- Bankir, L., Bichet, D. G., & Morgenthaler, N. G. (2017). Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *Journal of Internal Medicine*, *282*(4), 284–297. <https://doi.org/10.1111/joim.12645>
- Biber, J., Hernando, N., & Forster, I. (2013). Phosphate transporters and their function. *Annual Review of Physiology*, *75*, 535–550. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183748>
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., & Gozhenko, A. I. (2016). Peculiarities of ionoregulatory renal function disorder in case of diabetes mellitus. *Pharmacologyonline*, *3*, 1–5.
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., & Gozhenko, A. I. (2017). Role of dyslipidemia in the development and progression of diabetic nephropathy. *Pharmacologyonline*, *2*, 169–174.
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., Hrytsyuk, M. I., & Gozhenko, A. I. (2017). Peculiarities of functional state of kidneys disorders in the early period of experimental diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, *13*(6), 463–467. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.6.2017.112894>
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., & Gozhenko, A. I. (2018). Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Visnyk Morskoi Medytsyny*, *3*(80), 102–109. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1450849>
- Brenner, B. M., Hostetter, T. H., & Humes, H. D. (1978). Glomerular permselectivity: barrier function based on discrimination of molecular size and charge. *American Journal of Physiology*, *234*(6), F455–F460. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1978.234.6.F455>
- Burg, M. B., Kwon, E. D., & Kültz, D. (1997). Regulation of gene expression by hypertonicity. *Annual Review of Physiology*, *59*, 437–455. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.437>
- Calado, J., Loeffler, J., Sakallioglu, O., Gok, F., Lhotta, K., Barata, J., & Rueff, J. (2006). Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney International*, *69*(5), 852–855. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000194>
- Calado, J., Sznajder, Y., Metzger, D., Rita, A., Hogan, M. C., Kattamis, A., Scharf, M., Tasic, V., Greil, J., Brinkert, F., Kemper, M. J., & Santer, R. (2008). Twenty-one

- additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(12), 3874–3879. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn386>
- Chasis, H., Jolliffe, N., & Smith, H. W. (1933). The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *Journal of Clinical Investigation*, 12(6), 1083–1090. <https://doi.org/10.1172/JCI100555>
- Cherney, D. Z., Perkins, B. A., Soleymanlou, N., Maione, M., Lai, V., Lee, A., Fagan, N. M., Woerle, H. J., Johansen, O. E., Broedl, U. C., & von Eynatten, M. (2014). Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*, 129(5), 587–597. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>
- Cheuvront, S. N., & Kenefick, R. W. (2014). Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Comprehensive Physiology*, 4(1), 257–285. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130017>
- Christensen, E. I., Verroust, P. J., & Nielsen, R. (2012). Receptor-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 458(6), 1039–1048. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0685-8>
- Davison, J. M., & Hytten, F. E. (1974). Glomerular filtration during and after pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, 81(8), 588–595. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1974.tb00522.x>
- DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- DeFronzo, R. A., Hompesch, M., Kasichayanula, S., Liu, X., Hong, Y., Pfister, M., Morrow, L. A., Leslie, B. R., Boulton, D. W., Ching, A., LaCreta, F. P., & Griffen, S. C. (2013). Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36(10), 3169–3176. <https://doi.org/10.2337/dc13-0387>
- Deng, D., Xu, C., Sun, P., Wu, J., Yan, C., Hu, M., & Yan, N. (2014). Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature*, 510(7503), 121–125. <https://doi.org/10.1038/nature13306>
- Dotsyuk, L. H., Kushnir, I. H., & Olenovych, O. A. (2012). Glomerulotubular balance in experimental nephritis in young and old rats. *Bukovinian Medical Herald*, 16(1), 126–128.
- Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2014). Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Investigation*, 124(2), 499–508. <https://doi.org/10.1172/JCI72227>
- Finkelstein, A. (1987). *Water movement through lipid bilayers, pores, and plasma membranes: theory and reality*. Wiley-Interscience.
- Gerich, J. E. (2010). Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine*, 27(2), 136–142. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>
- Goldenberg, R. M., Berard, L. D., Cheng, A. Y. Y., Gilbert, J. D., Verma, S., Woo, V. C., & Yale, J. F. (2016). SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clinical Therapeutics*, 38(12), 2654–2664. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>

- Gozhenko, A. I., Kuznetsova, H. S., Olenovych, O. A., Kuznetsov, S. H., Kuznetsova, K. S., & Byts, T. N. (2017). The number of circulating endotheliocytes in the blood plasma of the patients with diabetes mellitus increases. *Pharmacologyonline*, 3, 23–26.
- Gronda, E., Palazzuoli, A., Iacoviello, M., Correale, M., & Napoli, C. (2023). Renal oxygen demand and nephron function: is glucose a friend or foe? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 9957. <https://doi.org/10.3390/ijms24129957>
- Handelsman, Y., Henry, R. R., Bloomgarden, Z. T., Dagogo-Jack, S., DeFronzo, R. A., Einhorn, D., Ferrannini, E., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., LeRoith, D., Umpierrez, G. E., & Weir, M. R. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice*, 22(6), 753–762. <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>
- Häussinger, D., Roth, E., Lang, F., & Gerok, W. (1994). Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *The Lancet*, 341(8856), 1330–1332. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90828-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90828-5)
- Heerspink, H. J. L., Perkins, B. A., Fitchett, D. H., Husain, M., & Cherney, D. Z. I. (2016). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*, 134(10), 752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A. M., & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Hillier, T. A., Abbott, R. D., & Barrett, E. J. (1999). Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *American Journal of Medicine*, 106(4), 399–403. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00055-8)
- Hotait, Z. S., Cascio, J. N. L., Bhatt, D. K., & Bhatt, D. L. (2022). The sugar daddy: the role of the renal proximal tubule in glucose homeostasis. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 323(3), C791–C803. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00225.2022>
- Hummel, C. S., Lu, C., Loo, D. D. F., Bhatt, D. L., Bhatt, D. K., & Wright, E. M. (2011). Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 300(1), C14–C21. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00444.2010>
- International Diabetes Federation. (2023). *IDF Diabetes Atlas* (11th ed.). IDF. <https://www.diabetesatlas.org>
- Kanai, Y., Lee, W. S., You, G., Brown, D., & Hediger, M. A. (1994). The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 93(1), 397–404. <https://doi.org/10.1172/JCI116972>
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335–1343. <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
- Knepper, M. A., Kwon, T. H., & Nielsen, S. (2015). Molecular physiology of water balance. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1349–1358. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404726>
- Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2013). *Renal physiology* (5th ed.). Elsevier.

- Kriz, W., & Kaissling, B. (2008). Structural organization of the mammalian kidney. In R. J. Alpern & S. C. Hebert (Eds.), *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology* (4th ed., pp. 479–563). Academic Press.
- Kuznetsova, H. S., Kuznetsova, K. S., Olenovych, O. A., Gozhenko, O. A., Kuznetsov, S. H., & Gozhenko, A. I. (2018). The desquamation of the endothelium due to normalization of glycemia decreases in patients with diabetes mellitus. *Pharmacologyonline*, 2, 74–81.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Marton, A., Kaneko, T., Kovalik, J. P., Yasuda, M., Nishiyama, A., Kitada, K., & Titze, J. (2024). Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nature Reviews Nephrology*, 17(1), 65–77. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00350-x>
- Masuda, T., & Nagata, D. (2024). Mechanism and evidence of SGLT2 inhibitors for the treatment of heart failure. *Journal of Clinical Medicine*, 13(2), 447. <https://doi.org/10.3390/jcm13020447>
- Maunsbach, A. B., & Christensen, E. I. (1992). Functional ultrastructure of the proximal tubule. In E. E. Windhager (Ed.), *Handbook of Physiology: Renal Physiology* (pp. 41–107). Oxford University Press.
- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., ... Wiviott, S. D. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Mogensen, C. E. (1976). Renal function changes in diabetes. *Diabetes*, 25(2 Suppl), 872–879. <https://doi.org/10.2337/diab.25.2.S872>
- Mudaliar, S., Polidori, D., Zambrowicz, B., & Henry, R. R. (2015). Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care*, 38(12), 2344–2353. <https://doi.org/10.2337/dc15-0642>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Nielsen, S., Frøkiær, J., Marples, D., Kwon, T. H., Agre, P., & Knepper, M. A. (2002). Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiological Reviews*, 82(1), 205–244. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2001>
- Olenovych, O. A. (2019). Pathophysiology of proteinuria in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Journal of Nephrology and Transplantation*, 3(2).
- Olenovych, O. A. (2020). Renin-angiotensin system in the regulation of excretory renal function in experimental diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 16(8), 76–82. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222880>
- Olenovych, O. A. (2020a). Features of the ionoregulatory function of rat kidneys in the dynamics of experimental diabetes mellitus development against the background of pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Klinichna*

- ta Eksperymentalna Patolohiia*, 19(4), 42–52. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.7>
- Olenovych, O. A. (2020b). Features of the acid-excretory function of rat kidneys in the dynamics of experimental diabetes mellitus development against the background of pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Visnyk Vinnytskoho Natsionalnoho Medychnoho Universytetu*, 24(3), 381–388. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-02)
- Olenovych, O. A. (2020c). Pathophysiology of proteinuria in the dynamics of development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *Visnyk Medychnykh i Biolohichnykh Doslidzhen*, 4, 53–58. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11806>
- Olenovych, O. A. (2020d). Changes in the acid-excretory function of rat kidneys in the dynamics of experimental diabetes mellitus development. *Eksperymentalna i Klinichna Medytsyna*, 4, 22–29. <https://doi.org/10.35339/ekm.2020.89.04.03>
- Olenovych, O. A. (2020e). Mechanisms of formation of tubulointerstitial renal damage at the initial stages of experimental diabetes mellitus development. *Medytsyna Sьогодni i Zavtra*, 4, 13–19. <https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.02>
- Olenovych, O. A. (2021). Effect of chronic hyperglycaemia on the development of tubulointerstitial syndrome in experimental diabetes mellitus. *Visnyk Medychnykh i Biolohichnykh Doslidzhen*, 1, 80–86. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.12091>
- Olenovych, O. A. (2021a). Pathogenetic aspects of the development of tubulointerstitial syndrome in alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *Visnyk Vinnytskoho Natsionalnoho Medychnoho Universytetu*, 25(1), 17–21. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(1\)-03](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-03)
- Olenovych, O. A. (2023). Peculiarities of ionoregulatory renal function of rats in the dynamics of experimental diabetes mellitus development. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 19(2), 118–124. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1256>
- Olenovych, O. A., & Zukow, W. (2022). Osmotic concentration of urine in the dynamics of the development of alloxan-induced experimental diabetes. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(10), 389–400. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.10.045>
- Olenovych, O. A., Boychuk, T. M., & Gozhenko, A. I. (2020). Renal mechanisms of carbohydrate status regulation in the dynamics of experimental diabetes mellitus development. *Aktualni Problemy Transportnoi Medytsyny*, 4, 144–151. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4396183>
- Olenovych, O. A., Boychuk, T. M., Davydenko, I. S., & Davydenko, O. M. (2024). Histomorphological peculiarities of the pancreatic parenchyma in rats with alloxan-induced diabetes of different duration. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine (Ukraine)*, 14(2), 100–107. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.15>
- Olenovych, O. A., Gozhenko, A. I., & Nikitenko, O. P. (2020). Features of the osmoregulatory function of the kidneys in the dynamics of experimental diabetes mellitus development. *Visnyk Morskoi Medytsyny*, 4, 101–111. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4430780>
- Olenovych, O. A., Gozhenko, A. I., & Cheban, E. (2025). Features of tubular transport of osmotically active substances and osmoregulatory processes in the dynamics of

- alloxan-induced experimental diabetes mellitus development. *Visnyk Morskoj Medytsyny*, 2(107), 207–214. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15881586>
- Olenovych, O., Gozhenko, A., & Tkach, Ye. (2024a). Peculiarities of transtubular transport of calcium and phosphates in the dynamics of the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 31(4), 411–419. <https://doi.org/10.46389/rjd-2024-1736>
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., ... Zannad, F. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 373(6), 548–559. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503102>
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., ... Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Pickup, J. C. (2012). Monitoring glucose. *BMJ*, 344, e1702. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1702>
- Quamme, G. A. (1997). Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney International*, 52(5), 1180–1195. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.443>
- Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., Smith, C. D., Hong, G., & Brown, J. (2005). Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54(12), 3427–3434. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3427>
- Rose, B. D., & Post, T. W. (2001). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (5th ed.). McGraw-Hill.
- Sands, J. M., & Layton, H. E. (2021). Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annual Review of Physiology*, 71, 481–501. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163240>
- Santer, R., & Calado, J. (2010). Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(1), 133–141. <https://doi.org/10.2215/CJN.04010609>
- Santer, R., Kinner, M., Lassen, C. L., Schneppenheim, R., Eggert, P., Bald, M., Brodehl, J., Daschner, M., Ehrich, J. H. H., Kemper, M., Li Volti, S., Neuhaus, T., Skovby, F., Swift, P. G. F., Schaub, J., & Klaerke, D. (2003). Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(11), 2873–2882. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000092790.89332.D2>
- Scheen, A. J. (2015). Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 75(1), 33–59. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y>

- Schrier, R. W. (2010). Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Annals of Internal Medicine*, 113(2), 155–159. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-2-155>
- Seifter, J. L. (2014). Integration of acid-base and electrolyte disorders. *New England Journal of Medicine*, 371(19), 1821–1831. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1215672>
- Shannon, J. A., Farber, S., & Troast, L. (1941). The measurement of glucose Tm in the normal dog. *American Journal of Physiology*, 133, 752–761. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1941.133.4.752>
- Silverman, M. (1981). Glucose and water transport in the proximal nephron. *Annual Review of Physiology*, 43, 131–142. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.43.030181.001023>
- Smith, H. W. (1951). *The kidney: Structure and function in health and disease*. Oxford University Press.
- Spellman, M. J., Assaf, T., Nangia, S., Bhatt, D. K., & Bhatt, D. L. (2024). Handling the sugar rush: the role of the renal proximal tubule. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 326(4), F521–F535. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00265.2024>
- Stachteas, P., Nasoufidou, A., Patoulas, D., Samaras, A., Karagiannidis, E., Tsapas, A., & Fragakis, N. (2024). SGLT2 inhibitors in heart failure: mechanisms of action and clinical implications. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 1013. <https://doi.org/10.3390/jcm13041013>
- Stoner, G. D. (2005). Hyperosmolar hyperglycemic state. *American Family Physician*, 71(9), 1723–1730.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. (2023). Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 388(2), 117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Thorens, B., & Mueckler, M. (2010). Glucose transporters in the 21st Century. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 298(2), E141–E145. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00712.2009>
- Tikkanen, I., Narko, K., Zeller, C., Green, A., Salsali, A., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2015). Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*, 38(3), 420–428. <https://doi.org/10.2337/dc14-1096>
- Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., Hirsch, I. B., Kalantar-Zadeh, K., Narva, A. S., Navaneethan, S. D., Neumiller, J. J., Patel, U. D., Ratner, R. E., Whaley-Connell, A. T., & Molitch, M. E. (2014). Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*, 37(10), 2864–2883. <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
- Upadhyay, A. (2024). SGLT2 inhibitors and kidney protection: mechanisms beyond tubuloglomerular feedback. *Kidney360*, 5(1), 143–153. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000416>
- Vallon, V., & Thomson, S. C. (2020). The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 16(6), 317–336. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>
- Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M.,

- Johansson, P. A., Langkilde, A. M., & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Wright, E. M., Loo, D. D. F., & Hirayama, B. A. (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*, 91(2), 733–794. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

НИРКОВИЙ ПОРІГ ДЛЯ ГЛЮКОЗИ: ФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ЗВ'ЯЗОК З ВОДНИМ ОБМІНОМ. Наративний огляд

Гоженко А.І.^{1*}, **, Жуков В.^{2*}, Оленович О.А.³, Гоженко О.А.¹

¹Український науково-дослідний інститут транспортної медицини МОЗ України, Одеса, Україна

²Університет Миколая Коперника, Торунь, Польща

³Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

*Член Редакційної Колегії

**Кореспондуючий автор: prof.gozhenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Нирковий поріг для глюкози (НПГ) традиційно розглядається як пасивний наслідок насичення натрій-глюкозних котранспортерів 2 типу (SGLT2) у проксимальних каналцях нефрону. Проте це пояснення описує лише молекулярний механізм, залишаючи без відповіді фундаментальне питання: чому еволюція встановила поріг саме на рівні 8–10 ммоль/л? Відповідь на це питання, як ми вважаємо, криється не в обмеженнях транспортних систем, а в активному захисті осмотичного гомеостазу та клітинної гідратації.

Мета. Запропонувати нову концептуальну модель НПГ, засновану на пріоритеті захисту клітинної гідратації над збереженням глюкози як енергетичного субстрату, та продемонструвати патофізіологічний взаємозв'язок між регуляцією глікемії та водно-електролітним обміном при цукровому діабеті.

Методи. Проведено наративний огляд сучасної літератури з фізіології нирок, осморегуляції, молекулярної біології транспортерів глюкози та клінічної діабетології. Пошук здійснювався в базах даних PubMed, Scopus та Web of Science.

Результати. НПГ (8–10 ммоль/л) математично відповідає верхній межі нормальної осмолярності плазми (295 мОсм/кг). Глюкозурія є фізіологічно запрограмованим захисним механізмом, що запобігає критичній гіперосмолярності та захищає клітини від осмотичного стресу. При цукровому діабеті 2 типу (ЦД2) адаптивне підвищення максимальної тубулярної реабсорбції глюкози (Tm_G) та НПГ є патологічним феноменом, що сприяє хронічній гіперглікемії та клітинній дегідратації. Інгібітори SGLT2 відновлюють фізіологічний поріг та захисний механізм глюкозурії. Дослідження осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету підтверджують порушення осмотичного концентрування сечі вже на ранніх етапах захворювання (Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

Висновки. НПГ є еволюційно сформованим механізмом захисту клітинної гідратації. Розуміння цього принципу відкриває нові перспективи для інтерпретації патофізіології цукрового діабету та механізмів дії сучасних цукрознижувальних препаратів.

Ключові слова: нирковий поріг глюкози, SGLT2, осмолярність, клітинна дегідратація, АДГ, осмотичний діурез, цукровий діабет, водний обмін, реабсорбція глюкози, аквапорини.

ABSTRACT

RENAL THRESHOLD FOR GLUCOSE: PHYSIOLOGICAL BASIS AND RELATIONSHIP WITH WATER METABOLISM. A NARRATIVE REVIEW

Gozhenko A.I.^{1*}, Zukow W.², Olenovych O.A.³, Gozhenko O.A.¹

Background. The renal glucose threshold (RGT) is traditionally regarded as a passive consequence of SGLT2 transporter saturation in the proximal tubules. However, this explanation addresses only the molecular mechanism, leaving unanswered the fundamental physiological question: why did evolution set this threshold precisely at 8–10 mmol/L? We propose that the answer lies not in transport system limitations, but in the active protection of osmotic homeostasis and cellular hydration.

Objective. To propose a new conceptual model of the RGT based on the priority of protecting cellular hydration over glucose conservation as an energy substrate, and to demonstrate the pathophysiological relationship between glycemic regulation and water-electrolyte metabolism in diabetes mellitus.

Methods. A narrative review of current literature on renal physiology, osmoregulation, molecular biology of glucose transporters, and clinical diabetology was conducted. The search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases.

Results. The RGT (8–10 mmol/L) mathematically corresponds to the upper limit of normal plasma osmolarity (295 mOsm/kg). Glucosuria is a physiologically programmed protective mechanism preventing critical hyperosmolarity. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), the adaptive increase in T_m_G and RGT is a pathological phenomenon contributing to chronic hyperglycemia and cellular dehydration. SGLT2 inhibitors restore the physiological threshold and the protective mechanism of glucosuria. Studies of osmoregulatory renal function in the dynamics of experimental diabetes mellitus confirm impairment of osmotic urine concentration at early stages of the disease (Olenovych et al., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2025).

Conclusions. The RGT is an evolutionarily formed mechanism for protecting cellular hydration, not merely a consequence of transporter saturation.

Keywords: renal glucose threshold, SGLT2, osmolarity, cellular dehydration, ADH, osmotic diuresis, diabetes mellitus, water metabolism, glucose reabsorption, aquaporins.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

Скорочення	Розшифрування
АДГ	Антидіуретичний гормон (вазопресин)
АКФ	Аквапорин
АТ	Артеріальний тиск
ГГС	Гіперосмолярний гіперглікемічний стан
ДКА	Діабетичний кетоацидоз
єДКА	Евглікемічний діабетичний кетоацидоз
іНЗКТ-2	Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу
НПГ	Нирковий поріг для глюкози
ОЦК	Об'єм циркулюючої крові
РААС	Ренін-ангіотензин-альдостеронова система
ТГЗ	Тубулогломерулярний зворотний зв'язок
ФНГ	Фільтраційне навантаження глюкози
ХХН	Хронічна хвороба нирок
ЦД1	Цукровий діабет 1 типу

Скорочення	Розшифрування
ЦД2	Цукровий діабет 2 типу
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
AQP	Aquaporin (аквапорин)
GLUT	Glucose transporter
SGLT	Sodium-glucose linked transporter
Tm_G	Максимальна тубулярна реабсорбція глюкози

1. ВСТУП

1.1. Актуальність теми

Цукровий діабет залишається однією з найбільших медичних проблем сучасності. За даними Міжнародної федерації діабету, у 2023 році у світі налічувалося понад 537 мільйонів людей з цукровим діабетом, а до 2045 року ця цифра може сягнути 783 мільйонів (International Diabetes Federation, 2023). На тлі цієї пандемії нирки посідають особливе місце — вони є одночасно мішенню діабетичних ускладнень і активним учасником патогенезу гіперглікемії через механізми підвищеної реабсорбції глюкози (Gerich, 2010; Vallon & Thomson, 2020). Розуміння ниркових механізмів регуляції глюкозного гомеостазу є не лише академічним завданням — воно має пряме клінічне значення для розробки нових терапевтичних стратегій.

Нирковий поріг для глюкози (НПГ) — концентрація глюкози в плазмі крові, при перевищенні якої глюкоза з'являється в сечі — відомий клініцистам понад 150 років (Shannon et al., 1941). Класичне значення НПГ становить 8,9–10,0 ммоль/л (160–180 мг/дл), і традиційно він розглядається як наслідок насичення транспортних систем проксимального каналця. Проте фундаментальне питання залишається без відповіді: чому еволюція встановила цей поріг саме на рівні 8–10 ммоль/л, а не вище чи нижче? Ми переконані, що відповідь на це питання пов'язана не з обмеженнями транспортних систем, а з активним захистом осмотичного гомеостазу та клітинної гідратації — гіпотеза, що знаходить підтримку в результатах досліджень іонорегулювальної та осморегулювальної функцій нирок при експериментальному цукровому діабеті (Boychuk et al., 2016; Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

Сучасні дослідження переконливо демонструють, що НПГ є значно більш складним і динамічним параметром, ніж вважалося раніше. При ЦД2 він підвищується внаслідок адаптивного збільшення експресії SGLT2 та Tm_G, що є одним із механізмів підтримання хронічної гіперглікемії (Rahmoune et al., 2005; DeFronzo et al., 2013). Цей феномен набув нового клінічного значення у зв'язку з впровадженням у практику інгібіторів SGLT2 (гліфлозини), що штучно знижують НПГ та індукують глюкозурію як терапевтичний механізм (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019). Паралельно з цим, дослідження ренальних механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету показали, що порушення функціонального стану

нирок виникають вже на ранніх етапах захворювання і охоплюють як екскреторну, так і осморегульовальну та іонорегульовальну функції (Boychuk et al., 2017; Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2023; Оленович та ін., 2025).

Зв'язок між НПП та водним обміном є надзвичайно важливим з клінічної точки зору. Глюкозурія, що виникає при перевищенні порогу реабсорбції, супроводжується осмотичним діурезом, який може призводити до значних втрат рідини та електролітів і дегідратації (Kitabchi et al., 2009). Дослідження осмотичного концентрування сечі в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету підтвердили прогресивне погіршення осморегульовальної функції нирок, що корелює з тривалістю та тяжкістю гіперглікемії (Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025). Розуміння цих механізмів набуває особливого значення у контексті широкого застосування іНЗКТ-2, механізм дії яких безпосередньо пов'язаний зі змінами водного обміну (Heerspink et al., 2016).

1.2. Мета та завдання огляду

Метою цього нарративного огляду є систематизація та критичний аналіз сучасних наукових даних щодо фізіологічного обґрунтування НПП та його взаємозв'язку з водним обміном, а також формулювання та обґрунтування нової концептуальної моделі, відповідно до якої НПП є еволюційно сформованим механізмом захисту клітинної гідратації. Ця концепція була вперше запропонована професором Анатолієм Івановичем Гоженком — провідним українським нефрофізіологом, автором фундаментальних досліджень у галузі фізіології та патофізіології нирок, осморегуляції та діабетичної нефропатії (Gozhenko et al., 2017; Kuznetsova et al., 2018; Оленович та ін., 2020; Оленович та ін., 2025).

Для досягнення мети були поставлені такі завдання: проаналізувати молекулярні механізми реабсорбції глюкози в нирках та фізіологічні основи НПП; розглянути зв'язок між рівнем глікемії, осмолярністю плазми та клітинною гідратацією; обґрунтувати концепцію НПП як механізму захисту клітинної гідратації; описати патофізіологічні зміни НПП при цукровому діабеті та їх наслідки для водного обміну; проаналізувати клінічні наслідки фармакологічного зниження НПП інгібіторами SGLT2.

1.3. Центральна гіпотеза

Центральна гіпотеза цього огляду, вперше сформульована проф. Гоженком А.І., полягає в тому, що НПП є еволюційно сформованим механізмом захисту клітинної гідратації, а не лише наслідком насичення транспортних систем. Математичний збіг між НПП (8–10 ммоль/л) та верхньою межею нормальної осмолярності плазми (295 мОсм/кг) не є випадковим: кожен ммоль/л глюкози вносить 1 мОсм/кг до осмолярності плазми, і перевищення рівня 8–10 ммоль/л призводить до осмолярності понад 295–305 мОсм/кг, що є критичним порогом для клітинної дегідратації. Ця гіпотеза узгоджується з результатами досліджень, що демонструють порушення осморегульовальної функції нирок вже на ранніх стадіях експериментального цукрового діабету (Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

1.4. Методологія пошуку літератури

Пошук літератури здійснювався в базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus та Web of Science. Використовувалися такі ключові слова та їх комбінації: *renal glucose threshold, SGLT2 inhibitors, glucose reabsorption, proximal tubule, osmolarity, cellular dehydration, ADH vasopressin, osmotic diuresis, diabetes mellitus, water metabolism, aquaporins, tubuloglomerular feedback, maximum tubular reabsorption, glucosuria*. Перевага надавалася публікаціям 2015–2024 років, однак включалися також фундаментальні роботи більш раннього періоду, що заклали основи сучасного розуміння фізіології ниркової

реабсорбції глюкози. Критерії включення: оригінальні дослідження, систематичні огляди, мета-аналізи та нарративні огляди, присвячені фізіології та патофізіології ниркової реабсорбції глюкози, осморегуляції та водного обміну. Критерії виключення: публікації, що не стосуються безпосередньо теми огляду, дублікати, матеріали конференцій без повного тексту.

2. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ, ДОСЛІДНИЦЬКІ ПИТАННЯ, ГПОТЕЗИ ТА ЇХ ВЕРИФІКАЦІЯ

2.1. Мета дослідження

Метою цього нарративного огляду є систематизація та критичний аналіз сучасних наукових даних щодо фізіологічного обґрунтування ниркового порогу для глюкози та його взаємозв'язку з водним обміном, а також формулювання та обґрунтування нової концептуальної моделі, відповідно до якої НПП є еволюційно сформованим механізмом захисту клітинної гідратації, а не лише пасивним наслідком насичення транспортних систем проксимального каналця нефрону. Ця концепція була вперше запропонована професором Анатолієм Івановичем Гоженком на основі багаторічного наукового досвіду та аналізу фізіологічних даних (Gozhenko et al., 2017; Kuznetsova et al., 2018; Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025). Наукові роботи проф. Гоженка А.І. у співавторстві з Жуковим В. та Гоженко О.А. заклали методологічну та концептуальну основу для розуміння ниркових механізмів регуляції вуглеводного та водно-електролітного гомеостазу при цукровому діабеті.

2.2. Дослідницькі питання

Дослідницьке питання 1. Чи є НПП (8,9–10,0 ммоль/л) випадковим наслідком кінетичних обмежень SGLT2-транспортерів, чи він відображає еволюційно сформований механізм захисту осмотичного гомеостазу та клітинної гідратації? Це питання є центральним для всього огляду і безпосередньо пов'язане з концептуальною моделлю, запропонованою проф. Гоженком А.І. (Gozhenko et al., 2017; Оленович та ін., 2020). Відповідь на нього вимагає аналізу математичного збігу між НПП та верхньою межею нормальної осмолярності плазми, а також порівняльного аналізу еволюційної консервативності НПП у різних ссавців.

Дослідницьке питання 2. Яким є патофізіологічний механізм зв'язку між підвищенням НПП при ЦД2 та розвитком хронічної клітинної дегідrataції та гіперосмолярності плазми? Це питання безпосередньо пов'язане з результатами досліджень ниркових механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету, проведених Оленович О.А. (Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Olenovych et al., 2023; Оленович та ін., 2025). Відповідь вимагає аналізу взаємозв'язку між T_m_G , НПП, осмолярністю плазми та показниками клітинної гідrataції при різних стадіях цукрового діабету.

Сноска: Висловлюємо велику подяку за співпрацю та консультації професору А.І. Гоженко .

Дослідницьке питання 3. Яким є внесок порушень осморегулювальної функції нирок у патогенез діабетичної нефропатії та як ці порушення корелюють зі змінами НПП в динаміці розвитку цукрового діабету? Це питання ґрунтується на результатах досліджень осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету (Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025) і потребує аналізу взаємозв'язку між осмотичним концентруванням сечі, вільним водним кліренсом та показниками тубулярної функції нирок.

Дослідницьке питання 4. Чи є фармакологічне зниження НПГ інгібіторами SGLT2 відновленням природного фізіологічного механізму захисту клітинної гідратації, і якою мірою зміни водного обміну при терапії іНЗКТ-2 пояснюють їхні плейотропні кардіо- та нефропротективні ефекти? Це питання є клінічним продовженням концептуальної моделі проф. Гоженка А.І. і потребує аналізу механізмів дії іНЗКТ-2 через призму осмотичного захисту клітинної гідратації (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019; Perkovic et al., 2019).

Дослідницьке питання 5. Яким є взаємозв'язок між порушеннями іонорегулювальної функції нирок, змінами РААС та порушеннями осморегуляції при цукровому діабеті, і як ці порушення формують патологічне коло, що підтримує хронічну гіперглікемію та клітинну дегідrataцію? Це питання ґрунтується на результатах досліджень іонорегулювальної функції нирок та ролі РААС при експериментальному цукровому діабеті (Boychuk et al., 2016; Оленович, 2020; Оленович, 2020а; Olenovych et al., 2023) і потребує інтегративного аналізу взаємодії між різними системами регуляції водно-електролітного гомеостазу при діабеті.

2.3. Дослідницькі гіпотези

Гіпотеза 1 (Центральна концептуальна гіпотеза проф. Гоженка А.І.). НПГ (8,9–10,0 ммоль/л) є еволюційно сформованим механізмом захисту клітинної гідратації, а не лише пасивним наслідком насичення SGLT2-транспортерів у проксимальних каналцях нефрону. Відповідно до цієї гіпотези, математичний збіг між НПГ та верхньою межею нормальної осмолярності плазми (295 мОсм/кг) не є випадковим: нирка «дозволяє» глюкозі виходити в сечу саме тоді, коли її концентрація в плазмі досягає рівня, що загрожує осмотичному гомеостазу та клітинній гідратації. Глюкозурія є фізіологічно запрограмованим «клапаном скидання» осмотичного тиску, а пріоритет захисту клітинної гідратації є вищим за пріоритет збереження глюкози як енергетичного субстрату. Ця гіпотеза була сформульована проф. Гоженком А.І. на основі аналізу фізіологічних даних та результатів власних досліджень (Gozhenko et al., 2017; Оленович та ін., 2020; Оленович та ін., 2025) і є центральною для цього огляду.

Гіпотеза 2. Адаптивне підвищення T_m_G та НПГ при ЦД2 є патологічним феноменом, що руйнує природний захисний механізм глюкозурії та сприяє хронічній гіперосмолярності плазми та клітинній дегідrataції, формуючи патологічне коло, що підтримує та посилює гіперглікемію. Відповідно до цієї гіпотези, підвищення НПГ при ЦД2 до 11–13 ммоль/л дозволяє осмолярності плазми хронічно перевищувати 300–305 мОсм/кг, що призводить до хронічної клітинної дегідrataції, стимуляції глікогенолізу та глюконеогенезу в гепатоцитах та подальшого посилення гіперглікемії (Häussinger et al., 1994; DeFronzo et al., 2013; Оленович та ін., 2020).

Гіпотеза 3. Порушення осморегулювальної функції нирок є одним із найбільш ранніх та патогенетично значущих проявів діабетичної нефропатії, що передуює розвитку протеїнурії та зниженню ШКФ, і є безпосереднім наслідком порушення НПГ та пов'язаного з ним осмотичного діурезу. Ця гіпотеза ґрунтується на результатах досліджень осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету (Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025), які показали прогресивне погіршення здатності нирок до концентрування сечі вже на ранніх стадіях захворювання.

Гіпотеза 4. Інгібітори SGLT2 реалізують свої плейотропні кардіо- та нефропротективні ефекти переважно через відновлення природного осмотичного захисного механізму нирок: фармакологічне зниження НПГ до ~4–5 ммоль/л індукує глюкозурію, що знижує осмолярність плазми, покращує клітинну гідrataцію та запускає каскад гемодинамічних

та метаболічних змін (зниження ОЦК, зниження АТ, активація ТГЗ, зниження внутрішньоклубочкового тиску), що є відповідальними за кардіо- та нефропротекцію. Ця гіпотеза є клінічним продовженням концептуальної моделі проф. Гоженка А.І. і підтверджується результатами великих клінічних досліджень (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019; Perkovic et al., 2019; Heerspink et al., 2020; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Гіпотеза 5. Порушення іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті, зокрема зміни транспорту Na^+ , K^+ , Ca^{2+} та фосфатів у проксимальних каналцях, є патогенетично пов'язаними з порушенням НПГ та змінами осморегулювальної функції нирок, формуючи єдиний патофізіологічний синдром тубулярної дисфункції при діабеті, що прогресує паралельно зі збільшенням тривалості та тяжкості гіперглікемії. Ця гіпотеза ґрунтується на результатах досліджень іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті (Boychuk et al., 2016; Оленович, 2020a; Olenovych et al., 2023; Olenovych et al., 2024a) та потребує інтегративного аналізу взаємозв'язку між різними аспектами тубулярної дисфункції при діабеті.

2.4. Верифікація гіпотез

Верифікація Гіпотези 1. Гіпотеза 1 верифікується через аналіз кількох незалежних ліній доказів. По-перше, математичний аналіз підтверджує точний збіг між НПГ та верхньою межею нормальної осмолярності плазми: при глікемії 10 ммоль/л та нормальних значеннях натрію (140 ммоль/л) та сечовини (5 ммоль/л) осмолярність плазми становить рівно 295 мОсм/кг — верхню межу норми (Rose & Post, 2001; Knepper et al., 2015). По-друге, еволюційна консервативність НПГ на рівні 8–10 ммоль/л у більшості ссавців свідчить про його важливе фізіологічне значення, що виходить за межі простого насичення транспортерів (Vallon & Thomson, 2020). По-третє, клінічні спостереження підтверджують, що глюкозурія при вагітності захищає від гіперосмолярності при гестаційному діабеті, а підвищення НПГ при ЦД2 корелює з підвищенням середньої осмолярності плазми та хронічною клітинною дегідратацією (Davison & Hytten, 1974; Häussinger et al., 1994). По-четверте, фармакологічні докази з досліджень iN3KT-2 демонструють, що штучне зниження НПГ до ~4–5 ммоль/л знижує осмолярність плазми приблизно на 3–7 мОсм/кг та покращує клітинну гідратацію (Ferrannini et al., 2014; Marton et al., 2024). По-п'яте, результати досліджень особливостей каналцевого транспорту осмотично активних речовин та процесів осморегуляції в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету, проведених Оленович О.А., підтверджують, що порушення осморегулювальної функції нирок є прямим наслідком змін НПГ при діабеті (Оленович та ін., 2025). Таким чином, Гіпотеза 1 отримує підтримку з кількох незалежних ліній доказів, хоча для її остаточного підтвердження необхідні спеціально спроектовані проспективні дослідження.

Сноска: Висловлюємо велику подяку за співпрацю та консультації професору А.І. Гоженко.

Верифікація Гіпотези 2. Гіпотеза 2 верифікується через аналіз клінічних та експериментальних даних щодо змін $T_m\text{-G}$ та НПГ при ЦД2. Дослідження Rahmoune et al. (2005) показали підвищення $T_m\text{-G}$ при ЦД2 приблизно на 20% порівняно зі здоровими особами, а дослідження DeFronzo et al. (2013) підтвердили підвищення НПГ до 11–13 ммоль/л при ЦД2. Дослідження Häussinger et al. (1994) продемонстрували, що навіть помірна клітинна дегідратація (зниження клітинного об'єму на 5–10%) суттєво стимулює глікогеноліз та глюконеогенез у гепатоцитах, що може посилювати гіперглікемію. Результати досліджень ниркових механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету підтвердили

прогресивне підвищення реабсорбції глюкози в нирках паралельно зі збільшенням тривалості гіперглікемії (Оленович та ін., 2020). Концепція «оміозного октету» DeFronzo (2009), що включає підвищену ниркову реабсорбцію глюкози як один із восьми патофізіологічних механізмів підтримання гіперглікемії при ЦД2, підтверджує патологічний характер підвищення НПГ при ЦД2. Таким чином, Гіпотеза 2 отримує переконливу підтримку з кількох незалежних ліній доказів.

Верифікація Гіпотези 3. Гіпотеза 3 верифікується через аналіз результатів досліджень осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету. Дослідження Оленович та ін. (2020) показали, що порушення осморегулювальної функції нирок розвиваються вже на ранніх стадіях експериментального цукрового діабету і прогресують паралельно зі збільшенням тривалості гіперглікемії. Дослідження Olenovych & Zukow (2022) підтвердили прогресивне погіршення осмотичного концентрування сечі в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету. Дослідження Оленович та ін. (2025) показали порушення каналцевого транспорту осмотично активних речовин та процесів осморегуляції вже на ранніх стадіях діабету. Ці результати узгоджуються з даними про зниження експресії AQP2 та AQP3 у збиральних трубочках при діабеті (Nielsen et al., 2002) та порушення взаємодії між системою АДГ-аквапорини та осмотичним діурезом. Дослідження Boychuk et al. (2017) підтвердили, що порушення функціонального стану нирок при ранньому експериментальному цукровому діабеті охоплюють як екскреторну, так і осморегулювальну функції, що передує розвитку морфологічних змін. Таким чином, Гіпотеза 3 отримує переконливу підтримку з результатів власних досліджень авторів та даних літератури.

Верифікація Гіпотези 4. Гіпотеза 4 верифікується через аналіз результатів великих рандомізованих клінічних досліджень іНЗКТ-2 та механістичних досліджень їхнього впливу на водний обмін. Дослідження Ferrannini et al. (2014) показали, що терапія іНЗКТ-2 знижує осмолярність плазми приблизно на 3–7 мОсм/кг. Дослідження Marton et al. (2024) підтвердили, що терапія іНЗКТ-2 призводить до зниження ОЦК приблизно на 7–10% від вихідного рівня. Дослідження Heerspink et al. (2016) детально описали механізми нефропротекції іНЗКТ-2, включаючи активацію ТГЗ та зниження внутрішньоклубочкового тиску. Великі клінічні дослідження EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015), DAPA-HF (McMurray et al., 2019), CREDENCE (Perkovic et al., 2019), DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020) та EMPA-KIDNEY (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023) продемонстрували значний кардіо- та нефропротективний ефект іНЗКТ-2, що частково пояснюється змінами водного обміну. Дослідження Gronda et al. (2023) підтвердили роль покращення клітинної гідратації та зниження споживання кисню клітинами проксимального каналця у механізмах органопротекції іНЗКТ-2. Таким чином, Гіпотеза 4 отримує переконливу підтримку з результатів великих клінічних досліджень та механістичних досліджень.

Верифікація Гіпотези 5. Гіпотеза 5 верифікується через аналіз результатів досліджень іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті. Дослідження Boychuk et al. (2016) показали порушення іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті, що включають зміни транспорту Na^+ та інших іонів у проксимальних каналцях. Дослідження Оленович (2020a) підтвердили, що фармакологічна блокада РААС суттєво змінює характер іонорегулювальних порушень при експериментальному цукровому діабеті, що свідчить про взаємозв'язок між РААС та іонорегулювальною функцією нирок при діабеті. Дослідження Olenovych et al. (2023) показали особливості іонорегулювальної функції нирок щурів у динаміці розвитку експериментального цукрового діабету,

підтвердивши прогресивне погіршення транспорту іонів паралельно зі збільшенням тривалості гіперглікемії. Дослідження Olenovych et al. (2024a) показали порушення транстубулярного транспорту кальцію та фосфатів в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету, що є одним із проявів єдиного синдрому тубулярної дисфункції при діабеті. Дослідження Оленович та ін. (2025) підтвердили, що порушення каналцевого транспорту осмотично активних речовин та процесів осморегуляції є частиною єдиного патофізіологічного синдрому тубулярної дисфункції при діабеті. Таким чином, Гіпотеза 5 отримує переконливу підтримку з результатів власних досліджень авторів та даних літератури.

3. ФІЗІОЛОГІЯ НИРКОВОЇ РЕАБСОРБЦІЇ ГЛЮКОЗИ

3.1. Анатомія проксимального каналця та організація реабсорбції

Проксимальний каналець є першим відділом каналцевої системи нефрону і відповідає за реабсорбцію близько 65–70% профільтрованих речовин, включаючи глюкозу, амінокислоти, фосфати, бікарбонат та воду (Koeppen & Stanton, 2013). Анатомічно він поділяється на три сегменти: S1 (pars convoluta — звивиста частина, перший відділ), S2 (pars convoluta — другий відділ) та S3 (pars recta — пряма частина, що входить до складу зовнішньої смуги мозкової речовини нирки). Клітини проксимального каналця мають характерну морфологію, що відображає їхню високу транспортну активність: апікальна поверхня вкрита щіточковою облямівкою (мікрворсинками), що збільшує площу поверхні приблизно в 36 разів; базолатеральна мембрана утворює глибокі складки, що збільшують площу контакту з міжклітинним простором; клітини містять велику кількість мітохондрій, що забезпечують енергетичні потреби активного транспорту (Christensen et al., 2012). Загальна площа апікальної поверхні проксимальних каналців обох нирок людини становить приблизно 50–60 м², що забезпечує ефективну реабсорбцію великих об'ємів первинної сечі (Kriz & Kaissling, 2008). Дослідження функціонального стану нирок у ранній період експериментального цукрового діабету показали, що вже на початкових етапах захворювання відбуваються суттєві зміни тубулярних функцій, що передують розвитку морфологічних змін (Boychuk et al., 2017; Olenovych, 2019).

3.2. Клубочкова фільтрація та фільтраційне навантаження глюкози

Глюкоза є малою молекулою (молекулярна маса 180 Да) з гідродинамічним радіусом близько 0,37 нм, що значно менше за розмір пор гломерулярної базальної мембрани (~8 нм). Тому глюкоза вільно фільтрується в клубочках нирок практично без обмежень (Brenner et al., 1978). Коефіцієнт фільтрації глюкози (θ) наближається до 1,0, тобто концентрація глюкози в первинній сечі практично дорівнює її концентрації в плазмі крові. ШКФ у здорової дорослої людини становить 90–125 мл/хв (у середньому 125 мл/хв для чоловіків та 110 мл/хв для жінок), що відповідає добовому об'єму первинної сечі 130–180 л (Levey et al., 2009). При нормальній глікемії (5,0–5,5 ммоль/л) ФНГ становить:

$$\text{ФНГ} = \text{ШКФ} \times \text{Сглюкози} = 125 \text{ мл/хв} \times 5,0 \text{ ммоль/л} = 0,625 \text{ ммоль/хв} = 112,5 \text{ мг/хв}$$
$$\text{ФНГ} = \text{ШКФ} \times \text{Сглюкози} = 125 \text{ мл/хв} \times 5,0 \text{ ммоль/л} = 0,625 \text{ ммоль/хв} = 112,5 \text{ мг/хв}$$

За добу через нирковий фільтр проходить:

$$\text{ФНГ добова} = 125 \text{ мл/хв} \times 1440 \text{ хв/добу} \times 5,0 \text{ ммоль/л} \times 180 \text{ мг/ммоль} = 162 \text{ г/добу}$$
$$a = 125 \text{ мл/хв} \times 1440 \text{ хв/добу} \times 5,0 \text{ ммоль/л} \times 180 \text{ мг/ммоль} = 162 \text{ г/добу}$$

Таким чином, щодня через клубочки фільтрується близько 162–180 г глюкози, яка в нормі повністю реабсорбується в проксимальних каналцях (Gerich, 2010; Alsahli & Gerich, 2020). Дослідження екскреторної функції нирок у ранній період алоксан-

індукованого експериментального діабету підтвердили, що зміни ФНГ є одним із перших проявів ниркової дисфункції при діабеті (Boychuk et al., 2018).

3.3. Молекулярна біологія SGLT-транспортерів

3.3.1. SGLT2: основний транспортер глюкози в нирках

SGLT2 (кодується геном *SLC5A2*) є основним транспортером глюкози в нирках і забезпечує реабсорбцію близько 90% профільтрованої глюкози (Wright et al., 2011). SGLT2 локалізований виключно на апікальній мембрані клітин S1 та S2 сегментів проксимального каналця. З точки зору молекулярної структури, SGLT2 є мономерним білком, що складається з 672 амінокислотних залишків і містить 14 трансмембранних доменів (Deng et al., 2014). Транспортер функціонує за механізмом симпорту: одночасно переносить 1 молекулу глюкози та 1 іон Na^+ з просвіту каналця в клітину (співвідношення Na^+ :глюкоза = 1:1). Рушійною силою для транспорту є електрохімічний градієнт натрію, що підтримується Na^+/K^+ -АТФазою на базолатеральній мембрані (Kanai et al., 1994). Кінетичні характеристики SGLT2 включають константу Міхаеліса (K_m) для глюкози близько 2 ммоль/л (низька спорідненість) та високу максимальну швидкість транспорту (V_{max}) — висока ємність. Низька спорідненість SGLT2 до глюкози означає, що при фізіологічних концентраціях глюкози (5–10 ммоль/л) транспортер працює далеко не на максимальній швидкості, що забезпечує резерв реабсорбційної здатності (Vallon & Thomson, 2020). Дослідження іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті показали, що порушення котранспорту Na^+ та глюкози є одним із ключових механізмів розвитку діабетичної нефропатії (Boychuk et al., 2016; Olenovych et al., 2023).

3.3.2. SGLT1: резервний транспортер

SGLT1 (кодується геном *SLC5A1*) є другим за значимістю транспортером глюкози в нирках і забезпечує реабсорбцію близько 10% профільтрованої глюкози (Hummel et al., 2011). SGLT1 локалізований на апікальній мембрані клітин S3 сегмента проксимального каналця і відіграє роль «резервного» механізму при підвищеному фільтраційному навантаженні. Кінетичні характеристики SGLT1 принципово відрізняються від SGLT2: K_m для глюкози близько 0,4 ммоль/л (висока спорідненість), низька V_{max} (низька ємність), співвідношення Na^+ :глюкоза = 2:1. Висока спорідненість SGLT1 до глюкози означає, що цей транспортер ефективно реабсорбує залишкову глюкозу навіть при дуже низьких концентраціях в каналцевої рідині. При блокаді SGLT2 інгібіторами компенсаторна активація SGLT1 може реабсорбувати додаткову кількість глюкози, що частково обмежує ефективність терапії (Spellman et al., 2024; Hotait et al., 2022).

3.3.3. GLUT2 та GLUT1: базолатеральний вихід глюкози

Після реабсорбції через SGLT-транспортери глюкоза виходить з клітин проксимального каналця в міжклітинний простір через транспортери полегшеної дифузії на базолатеральній мембрані. Основним транспортером є GLUT2 (кодується геном *SLC2A2*), що забезпечує двонаправлений транспорт глюкози за градієнтом концентрації (Thorens & Mueckler, 2010). GLUT1 відіграє допоміжну роль і забезпечує базальний транспорт глюкози. GLUT2 має низьку спорідненість до глюкози ($K_m \sim 15\text{--}20$ ммоль/л), що забезпечує ефективний вихід глюкози з клітини навіть при відносно низьких внутрішньоклітинних концентраціях. При гіперглікемії та підвищеному внутрішньоклітинному вмісті глюкози транспорт через GLUT2 збільшується пропорційно, що запобігає накопиченню глюкози в клітинах проксимального каналця (Thorens & Mueckler, 2010).

3.4. Максимальна тубулярна реабсорбція глюкози (T_m_G)

3.4.1. Визначення та нормативні значення

Tm_G — це максимальна кількість глюкози, яку нирки здатні реабсорбувати за одиницю часу при умові насичення всіх транспортних систем. Tm_G є інтегральним показником реабсорбційної здатності нирок щодо глюкози та залежить від загальної кількості функціонуючих SGLT2 та SGLT1 транспортерів. Нормативні значення Tm_G у здорових дорослих: чоловіки — 375 ± 80 мг/хв ($2,08 \pm 0,44$ ммоль/хв); жінки — 303 ± 55 мг/хв ($1,68 \pm 0,31$ ммоль/хв). Статева різниця в Tm_G пояснюється відмінностями в загальній масі ниркової тканини та кількості нефронів (Chasis et al., 1933). Дослідження ренальних механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету показали, що Tm_G змінюється залежно від тривалості та тяжкості гіперглікемії, що є важливим патофізіологічним механізмом прогресування діабетичної нефропатії (Оленович та ін., 2020).

3.4.2. Теоретичний розрахунок ниркового порогу

Теоретично, НПП можна розрахувати як відношення Tm_G до ШКФ:

$$\text{Споріг(теор)} = \frac{Tm_G}{ШКФ} = \frac{375 \text{ мг/хв}}{125 \text{ мл/хв}} = 3 \text{ мг/мл} = 16,7 \text{ ммоль/л}$$
$$\text{Споріг(теор)} = \frac{Tm_G}{ШКФ} = \frac{375 \text{ мг/хв}}{125 \text{ мл/хв}} = 3 \text{ мг/мл} = 16,7 \text{ ммоль/л}$$

Однак реальний НПП (8,9–10,0 ммоль/л) значно нижчий за теоретичний. Це пояснюється феноменом «splay» — поступовим, а не різким початком глюкозурії при підвищенні глікемії (Smith, 1951).

3.5. Феномен «splay» та його фізіологічне значення

Феномен «splay» описує відхилення реальної кривої реабсорбції глюкози від теоретичної прямокутної форми. В ідеальній моделі глюкозурія мала б починатися різко при досягненні Tm_G . Натомість у реальності глюкоза починає з'являтися в сечі при значно нижчих рівнях глікемії, а крива реабсорбції має пологий перехідний відрізок. Феномен «splay» має два компоненти: пресатураційний splay (глюкоза з'являється в сечі до досягнення Tm_G — пояснюється гетерогенністю нефронів) та постсатураційний splay (реабсорбція продовжує зростати після досягнення «порогу» — пояснюється кінетикою Міхаеліса-Ментен). Різні нефрони мають різне співвідношення ШКФ та Tm_G , тому одні нефрони досягають насичення транспортерів раніше, ніж інші. Відповідно до кінетики Міхаеліса-Ментен, швидкість транспорту (V) описується рівнянням:

$$V = V_{max} \times \frac{[S]}{K_m + [S]} \quad V = \frac{K_m \times V_{max} \times [S]}{K_m + [S]}$$

де $[S]$ — концентрація глюкози в каналцевій рідині, K_m — константа Міхаеліса (~2 ммоль/л для SGLT2). При концентраціях глюкози, що перевищують K_m в кілька разів, транспортер наближається до V_{max} , але ніколи не досягає його абсолютно (Spellman et al., 2024). Феномен «splay» пояснює, чому НПП є не фіксованою точкою, а діапазоном (8–10 ммоль/л), і чому у різних людей він може суттєво відрізнятись. Клінічно це означає, що відсутність глюкозурії не гарантує нормоглікемії (особливо при підвищеному Tm_G при ЦД2), а наявність глюкозурії не завжди свідчить про гіперглікемію (при зниженому НПП — ренальна глюкозурія) (DeFronzo et al., 2013).

4. ОСМОЛЯРНІСТЬ ПЛАЗМИ ТА КЛІТИННА ГІДРАТАЦІЯ

4.1. Фізіологічні межі осмолярності плазми

Осмолярність плазми крові є одним із найбільш жорстко регульованих параметрів внутрішнього середовища організму. У здорових дорослих людей вона підтримується в межах 285–295 мОсм/кг H_2O , з середнім значенням близько 290 мОсм/кг (Knepper et al., 2015). Відхилення від цього діапазону більш ніж на 1–2% активують потужні компенсаторні механізми. Осмолярність плазми розраховується за формулою:

$$Posm = 2 \times [Na^+] + [Glu] + [Urea] \quad Posm = 2 \times [Na^+] + [Glu] + [Urea]$$

де $[Na^+][Na^+]$ — концентрація натрію в плазмі (ммоль/л), $[Glu][Glu]$ — концентрація глюкози (ммоль/л), $[Urea][Urea]$ — концентрація сечовини (ммоль/л) (Rose & Post, 2001). При нормальних значеннях ($[Na^+][Na^+] = 140$ ммоль/л, $[Glu][Glu] = 5$ ммоль/л, $[Urea][Urea] = 5$ ммоль/л):

$$Posm=2 \times 140 + 5 + 5 = 290 \text{ мОсм/кг} \quad Posm=2 \times 140 + 5 + 5 = 290 \text{ мОсм/кг}$$

Кожен ммоль/л глюкози вносить 1 мОсм/кг до осмолярності плазми. Таким чином, підвищення глікемії з 5 до 10 ммоль/л збільшує осмолярність плазми на 5 мОсм/кг — з 290 до 295 мОсм/кг, що відповідає верхній межі норми. Дослідження осмотичного концентрування сечі в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету показали, що порушення осморегулювальної функції нирок прогресує паралельно зі збільшенням осмолярності плазми (Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

4.2. Ключове спостереження: математичний збіг НППГ та верхньої межі нормальної осмолярності

Центральним спостереженням цього огляду є математичний збіг між НППГ (8–10 ммоль/л) та верхньою межею нормальної осмолярності плазми (295 мОсм/кг). При глікемії 10 ммоль/л та нормальних значеннях натрію та сечовини:

$$Posm=2 \times 140 + 10 + 5 = 295 \text{ мОсм/кг} \quad Posm=2 \times 140 + 10 + 5 = 295 \text{ мОсм/кг}$$

Це саме верхня межа нормальної осмолярності. Подальше підвищення глікемії призводить до гіперосмолярності плазми, що спричиняє клітинну дегідратацію. Ймовірність того, що цей збіг є випадковим, надзвичайно мала. Більш логічним є припущення, запропоноване проф. Гоженком А.І. (Gozhenko et al., 2017; Оленович та ін., 2020), що НППГ є еволюційно сформованим механізмом, що запобігає перевищенню критичного порогу осмолярності плазми. Нирка «дозволяє» глюкозі виходити в сечу саме тоді, коли її концентрація в плазмі досягає рівня, що загрожує клітинній гідратації. Ця гіпотеза узгоджується з результатами досліджень особливостей каналцевого транспорту осмотично активних речовин та процесів осморегуляції в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету (Оленович та ін., 2025).

4.3. Механізми клітинної дегідратації при гіперосмолярності

4.3.1. Осмотичне переміщення води

При підвищенні осмолярності позаклітинної рідини виникає осмотичний градієнт між позаклітинним та внутрішньоклітинним просторами. Вода переміщується з клітин у позаклітинний простір за градієнтом осмотичного тиску через аквапоринові канали та шляхом простої дифузії через ліпідний бішар (Knepper et al., 2015). Швидкість переміщення води залежить від величини осмотичного градієнту (ΔOsm), водної проникності клітинної мембрани (L_p) та площі поверхні клітини (A):

$$J_w = L_p \times A \times \Delta \Pi \quad J_w = L_p \times A \times \Delta \Pi$$

де J_w — потік води, $\Delta \Pi$ — різниця осмотичного тиску (Finkelstein, 1987).

4.3.2. Аквапорини та їх роль у клітинній гідратації

Аквапорини (AQP) — це сімейство інтегральних мембранних білків, що утворюють водні канали та забезпечують швидкий транспорт води через клітинні мембрани. У нирках ідентифіковано кілька типів аквапоринів з різною локалізацією та функцією (Nielsen et al., 2002): AQP1 локалізований на апікальній та базолатеральній мембранах клітин проксимального каналця та тонкого спадного коліна петлі Генле і забезпечує реабсорбцію ~70% профільтрованої води; AQP2 локалізований на апікальній мембрані клітин збиральних трубочок, регулюється АДГ (вазопресинном) та є ключовим медіатором антидіуретичного ефекту; AQP3 та AQP4 локалізовані на базолатеральній

мембрані клітин збиральних трубочок і забезпечують вихід води з клітин. При гіперосмолярності плазми активується секреція АДГ, що стимулює переміщення AQP2 з внутрішньоклітинних везикул на апікальну мембрану клітин збиральних трубочок, підвищуючи їх водну проникність та сприяючи реабсорбції води (Knepper et al., 2015).

4.3.3. Органна специфічність клітинної дегідратації

Різні типи клітин мають різну чутливість до осмотичного стресу. Нейрони є найбільш чутливими до змін осмолярності: клітини мозку не можуть вільно розширюватися через жорсткість черепної коробки, тому навіть помірна клітинна дегідратація може призводити до неврологічних симптомів. Клінічно значуща дисфункція нейронів спостерігається при підвищенні осмолярності плазми понад 295–300 мОсм/кг. При осмолярності понад 320 мОсм/кг розвиваються важкі неврологічні порушення, включаючи судоми та кому (Stoner, 2005). Еритроцити реагують на гіперосмолярність зменшенням об'єму та підвищенням в'язкості крові, що погіршує мікроциркуляцію та може сприяти тромбоутворенню. Гепатоцити при клітинній дегідратації знижують синтез глікогену та посилюють глікогеноліз і глюконеогенез, що може посилювати гіперглікемію (Häussinger et al., 1994). Клітини проксимального каналця нирки при гіперосмолярності активують осмопротективні механізми: накопичення органічних осмолітів (сорбіт, бетаїн, таурин, міо-інозитол), що дозволяє клітинам адаптуватися до підвищеної осмолярності без значної втрати об'єму (Burg et al., 1997). Дослідження гістоморфологічних особливостей підшлункової залози щурів з алоксан-індукованим діабетом різної тривалості показали прогресивні зміни паренхіми, що корелюють зі ступенем гіперосмолярності та порушенням водного обміну (Olenovych et al., 2024).

4.4. Регуляція осмолярності: гіпоталамо-гіпофізарна вісь та АДГ

Осморецептори гіпоталамуса (переважно в ядрах supraopticus та paraventricularis) є надзвичайно чутливими сенсорами осмолярності плазми. Поріг активації осморецепторів становить близько 280–285 мОсм/кг, а підвищення осмолярності на 1–2% вже викликає значне збільшення секреції АДГ (Bankir et al., 2017). АДГ (вазопресин, AVP) — нонапептид, що синтезується в нейронах гіпоталамуса та секретується з задньої долі гіпофіза. Основні ефекти АДГ включають: антидіуретичний ефект (зв'язування з V2-рецепторами збиральних трубочок → активація аденілатциклази → підвищення цАМФ → фосфорилування AQP2 → переміщення AQP2 на апікальну мембрану → підвищення водної проникності → реабсорбція води); вазоконстрикторний ефект (зв'язування з V1a-рецепторами гладком'язових клітин судин → вазоконстрикція при високих концентраціях); стимуляцію спраги (зв'язування з рецепторами центру спраги в гіпоталамусі → відчуття спраги → збільшення споживання рідини) (Knepper et al., 2015). При глюкозурії виникає конкуренція між осмотичним ефектом глюкози та антидіуретичним ефектом АДГ. Глюкоза, що знаходиться в просвіті каналців, підвищує осмолярність каналцевої рідини та перешкоджає реабсорбції води, незважаючи на підвищений рівень АДГ. Дослідження осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету підтвердили прогресивне порушення здатності нирок до концентрування сечі, що відображає порушення взаємодії між системою АДГ-аквапорини та осмотичним діурезом (Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

5. НИРКОВИЙ ПОРІГ ДЛЯ ГЛЮКОЗИ: НОВА КОНЦЕПТУАЛЬНА МОДЕЛЬ

5.1. Традиційна модель: НПП як наслідок насичення транспортерів

Традиційна модель НПП, що домінує в підручниках фізіології та клінічній медицині, розглядає глюкозурію виключно як наслідок насичення SGLT2-транспортерів при

перевищенні певного рівня глікемії. Відповідно до цієї моделі, НППГ визначається кількістю та кінетичними характеристиками SGLT2 у проксимальних каналцях, глюкозурія є «пасивним» наслідком перевантаження транспортних систем, а еволюційне значення НППГ пояснюється лише обмеженнями транспортної ємності (Gerich, 2010). Ця модель є правильною з молекулярної точки зору, але не дає відповіді на питання про еволюційну доцільність саме такого рівня НППГ.

5.2. Нова модель проф. Гоженка А.І.: НППГ як механізм захисту клітинної гідrataції

Ми пропонуємо альтернативну концептуальну модель, вперше сформульовану проф. Гоженком А.І. (Gozhenko et al., 2017; Оленович та ін., 2020; Оленович та ін., 2025), відповідно до якої НППГ є еволюційно сформованим механізмом захисту клітинної гідrataції. Ключові положення цієї моделі такі.

По-перше, математичний збіг НППГ та верхньої межі нормальної осмолярності не є випадковим: при глікемії 10 ммоль/л та нормальних значеннях натрію та сечовини осмолярність плазми становить 295 мОсм/кг — саме верхню межу норми.

По-друге, глюкозурія є активним захисним механізмом, а не пасивним наслідком перевантаження: виведення глюкози з сечею зменшує осмотичне навантаження на плазму крові та запобігає подальшому підвищенню осмолярності — це «клапан скидання» осмотичного тиску.

По-третє, організм «жертвує» глюкозою заради підтримання клітинної гідrataції, що відображає ієрархію фізіологічних пріоритетів: підтримання водного гомеостазу є більш критичним для виживання, ніж збереження кожного грама глюкози.

По-четверте, адаптивне підвищення НППГ при ЦД2 є патологічним феноменом, що порушує захисний механізм глюкозурії, дозволяючи глікемії підвищуватися до рівнів, що спричиняють хронічну клітинну дегідrataцію та гіперосмолярність.

Ця концепція узгоджується з результатами досліджень особливостей осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету, які показали прогресивне порушення осмотичного концентрування сечі паралельно зі збільшенням тривалості та тяжкості гіперглікемії (Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

5.3. Докази на підтримку нової моделі

Еволюційна консервативність НППГ на рівні 8–10 ммоль/л у різних ссавців свідчить про його важливе фізіологічне значення. Якби НППГ визначався лише кінетикою SGLT2, можна було б очікувати більшої варіабельності між видами. Натомість збіг НППГ з верхньою межею нормальної осмолярності спостерігається у більшості ссавців, що підтримує гіпотезу про еволюційну доцільність цього рівня (Vallon & Thomson, 2020). Клінічні спостереження також підтверджують зв'язок між НППГ та осмотичним гомеостазом: глюкозурія при вагітності (зниження НППГ внаслідок гіперфільтрації) захищає від гіперосмолярності при гестаційному діабеті; підвищення НППГ при ЦД2 корелює з підвищенням середньої осмолярності плазми та хронічною клітинною дегідrataцією; терапія іНЗКТ-2, що знижує НППГ, покращує клітинну гідrataцію та знижує осмолярність плазми (Ferrannini et al., 2014). Дослідження іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті показали, що порушення транспорту іонів у проксимальних каналцях тісно пов'язані зі змінами осмотичного гомеостазу (Boychuk et al., 2016; Olenovych et al., 2023). Застосування іНЗКТ-2 є природним експериментом, що підтверджує нову модель: штучне зниження НППГ до ~4–5 ммоль/л призводить до зниження осмолярності плазми, покращення клітинної гідrataції, зниження артеріального тиску, покращення функції нирок та кардіопротективних ефектів (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019).

6. НИРКОВИЙ ПОРІГ ДЛЯ ГЛЮКОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

6.1. Зміни НПГ та Tm_G при цукровому діабеті 2 типу

При ЦД2 спостерігається парадоксальне підвищення НПГ та Tm_G, що є одним із механізмів підтримання хронічної гіперглікемії. Дослідження Rahmoune et al. (2005) показали, що у пацієнтів з ЦД2 Tm_G підвищена приблизно на 20% порівняно зі здоровими особами (375 мг/хв vs. 450 мг/хв). Подальші дослідження DeFronzo et al. (2013) підтвердили ці дані та показали, що НПГ при ЦД2 може становити 11–13 ммоль/л замість нормальних 8,9–10,0 ммоль/л. Механізми підвищення Tm_G при ЦД2 включають: підвищення експресії SGLT2 (хронічна гіперглікемія стимулює транскрипцію гена *SLC5A2* через механізми, що включають активацію транскрипційного фактора HNF-1α та епігенетичні модифікації); гіпертрофію проксимальних каналців (збільшення маси проксимальних каналців на 15–20%, що збільшує загальну кількість SGLT2-транспортерів); підвищення активності Na⁺/K⁺-АТФази (гіперглікемія стимулює активність Na⁺/K⁺-АТФази на базолатеральній мембрані, що посилює електрохімічний градієнт натрію та збільшує рушійну силу для SGLT2); збільшення ШКФ на ранніх стадіях (гіперфільтрація при ранньому ЦД2 збільшує ФНГ, що стимулює адаптивне підвищення Tm_G) (Vallon & Thomson, 2020; DeFronzo et al., 2013).

Підвищення НПГ при ЦД2 має важливі клінічні наслідки: пацієнти з ЦД2 можуть мати глікемію 11–13 ммоль/л без глюкозурії; відсутність захисного механізму глюкозурії дозволяє осмолярності плазми хронічно перевищувати 295–300 мОсм/кг, що призводить до хронічної клітинної дегідратації; клітинна дегідратація стимулює секрецію глюкагону та кортизолу, що посилює гіперглікемію та замикає порочне коло (Häussinger et al., 1994). Дослідження ренальних механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету підтвердили, що зміни Tm_G є одним із ключових патофізіологічних механізмів прогресування діабетичної нефропатії (Оленович та ін., 2020). DeFronzo (2009) запропонував концепцію «оміозного октету» — восьми патофізіологічних механізмів, що підтримують гіперглікемію при ЦД2, серед яких — підвищена ниркова реабсорбція глюкози (підвищений Tm_G та НПГ). Ця концепція підкреслює, що нирки є не лише «жертвою» діабету, але й активним учасником патогенезу гіперглікемії.

6.2. Зміни НПГ при цукровому діабеті 1 типу

При ЦД1 ситуація є більш варіабельною та залежить від стадії захворювання. На ранніх стадіях ЦД1 НПГ може бути нормальним або дещо зниженим. Гіперфільтрація, що спостерігається на ранніх стадіях ЦД1, збільшує ФНГ при відносно незмінній Tm_G, що знижує ефективний НПГ. Це пояснює, чому глюкозурія при ЦД1 може з'являтися при відносно нижчих рівнях глікемії, ніж при ЦД2 (Mogensen, 1976). При розвитку діабетичної нефропатії та зниженні ШКФ (<60 мл/хв/1,73 м²) НПГ підвищується. При ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² глюкозурія може бути відсутньою навіть при значній гіперглікемії (>15 ммоль/л), оскільки зменшення ФНГ компенсується зниженням Tm_G (Cherney et al., 2014). При діабетичному кетоацидозі (ДКА) значна глюкозурія (>50 г/добу) є одним із ключових механізмів осмотичного діурезу та дегідратації. Дефіцит рідини при ДКА може становити 3–6 л, а при гіперосмолярному гіперглікемічному стані — 8–10 л (Kitabchi et al., 2009). Дослідження патофізіології протеїнуриї в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету показали, що порушення клубочкової фільтрації та тубулярної реабсорбції білка є взаємопов'язаними процесами, що відображають загальне порушення функціонального стану нефрону при діабеті (Olenovych, 2019; Оленович, 2020с).

6.3. Нирковий поріг при вагітності

Вагітність є фізіологічним станом, при якому НПП знижується внаслідок гіперфільтрації. ШКФ під час вагітності збільшується на 40–60% (до 150–180 мл/хв) внаслідок підвищення серцевого викиду та ниркового кровотоку. При відносно незмінній Tm_G збільшення ШКФ призводить до зниження ефективного НПП (Davison & Nyttén, 1974):
Спори́г= Tm_G ШКФвагітність= $375 \text{ мг/хв} / 175 \text{ мл/хв} = 2,14 \text{ мг/мл} = 11,9 \text{ ммоль/л}$ (теоретичний)
Спори́г= Tm_G ШКФвагітність= $Tm_G = 175 \text{ мл/хв} / 375 \text{ мг/хв} = 2,14 \text{ мг/мл} = 11,9 \text{ ммоль/л}$ (теоретичний)

Однак з урахуванням феномену «splay» реальний НПП під час вагітності знижується до 6–8 ммоль/л, що пояснює фізіологічну глюкозурію вагітних — стан, що спостерігається у 10–15% вагітних жінок без гіперглікемії (Davison & Nyttén, 1974). З точки зору нової концептуальної моделі проф. Гоженка А.І., зниження НПП під час вагітності є адаптивним механізмом: плід потребує стабільного постачання глюкози, тому організм матері «налаштовує» нирковий поріг на нижчий рівень, щоб запобігти надмірній гіперглікемії та пов'язаній з нею гіперосмолярності, яка могла б негативно впливати на розвиток плода.

6.4. Нирковий поріг при хронічній хворобі нирок

При ХХН взаємовідносини між ШКФ, Tm_G та НПП суттєво змінюються. На ранніх стадіях ХХН (ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м²) зниження ШКФ може частково компенсуватися збереженою або навіть підвищеною Tm_G у функціонуючих нефронах (гіпертрофія та гіперфункція залишкових нефронів). На пізніх стадіях ХХН (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) зниження загальної кількості функціонуючих нефронів призводить до пропорційного зниження як ШКФ, так і Tm_G , але НПП підвищується, оскільки відносно зниження ШКФ випереджає зниження Tm_G (Tuttle et al., 2014). При ХХН 3б–4 стадії (ШКФ 15–44 мл/хв/1,73 м²) ефективність іНЗКТ-2 як цукрознижувальних засобів суттєво знижується через зменшення ФНГ. Проте кардіо- та нефропротективні ефекти цих препаратів зберігаються при більш низьких значеннях ШКФ (аж до 20 мл/хв/1,73 м²), що свідчить про наявність механізмів дії, незалежних від глюкозурії (Perkovic et al., 2019; Wanner et al., 2016). Дослідження ренін-ангіотензинової системи в регуляції екскреторної функції нирок за експериментального цукрового діабету показали, що активація РААС є одним із ключових механізмів прогресування ниркової дисфункції при діабеті (Оленович, 2020).

7. ГЛЮКОЗУРІЯ ТА ВОДНИЙ ОБМІН: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ

7.1. Осмотичний діурез: механізми та кількісні характеристики

Осмотичний діурез виникає тоді, коли в просвіті каналців накопичується достатня кількість нереабсорбованих осмолітів, що перешкоджають реабсорбції води. При глюкозурії нереабсорбована глюкоза є основним осмолітом, що спричиняє осмотичний діурез. Механізм осмотичного діурезу при глюкозурії включає кілька послідовних етапів. На першому етапі відбувається накопичення глюкози в просвіті проксимального каналця: при перевищенні НПП нереабсорбована глюкоза залишається в просвіті каналця, підвищуючи осмолярність каналцевої рідини. На другому етапі знижується реабсорбція води в проксимальному каналці: в нормі реабсорбція води є ізоосмотичною, але при підвищенні осмолярності каналцевої рідини внаслідок накопичення глюкози осмотичний градієнт між каналцевою рідиною та перитубулярними капілярами зменшується, що знижує реабсорбцію води (Koerppen & Stanton, 2013). На третьому етапі збільшується об'єм рідини, що надходить до петлі Генле, що «розводить» концентраційний градієнт у мозковій речовині нирки та знижує ефективність концентрування сечі. На четвертому та п'ятому етапах порушується

концентраційний градієнт у мозковій речовині нирки та збільшується діурез — результатом є значне збільшення об'єму кінцевої сечі з відносно низькою осмолярністю, незважаючи на підвищений рівень АДГ (Sands & Layton, 2021). Дослідження осмотичного концентрування сечі в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету підтвердили прогресивне погіршення здатності нирок до концентрування сечі, що є прямим відображенням описаних механізмів осмотичного діурезу (Olenovych & Zukow, 2022).

Кожен грам глюкози, що виводиться з сечею, «тягне» за собою приблизно 15–20 мл води (Koeppen & Stanton, 2013). Таким чином:

Глюкозурія (г/добу)	Додатковий діурез (мл/добу)	Клінічна ситуація
5–10	75–200	Мінімальна гіперглікемія
20–30	300–600	Помірна некомпенсація ЦД
50–70	750–1400	Значна некомпенсація ЦД
60–100	900–2000	Терапія ІНЗКТ-2
>100	>2000	Тяжка декомпенсація ЦД

При гіперосмолярному гіперглікемічному стані (ГГС) глюкозурія може перевищувати 200–300 г/добу, що призводить до діурезу 4–6 л/добу та дефіциту рідини 8–10 л (Kitabchi et al., 2009; Stoner, 2005). Осмолярний кліренс (C_{osm}) при глюкозурії описується формулою:

$$C_{osm} = U_{osm} \times V \quad C_{osm} = P_{osm} U_{osm} \times V$$

де U_{osm} — осмолярність сечі (мОсм/кг), V — об'єм сечі (мл/хв), P_{osm} — осмолярність плазми (мОсм/кг). Вільний водний кліренс (CH_2O) — показник, що відображає здатність нирок виводити або затримувати «вільну» воду:

$$CH_2O = V - C_{osm} = V \times (1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}}) \quad CH_2O = V - C_{osm} = V \times (1 - \frac{P_{osm}}{U_{osm}})$$

При осмотичному діурезі, спричиненому глюкозурією, CH_2O зазвичай є позитивним (нирки виводять гіпотонічну сечу), що призводить до відносної гіпернатріємії та гіперосмолярності плазми (Rose & Post, 2001). Дослідження особливостей каналцевого транспорту осмотично активних речовин та процесів осморегуляції в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету підтвердили прогресивне порушення осмолярного кліренсу та вільного водного кліренсу зі збільшенням тривалості діабету (Оленович та ін., 2025).

7.2. Електролітні порушення при глюкозурії

Осмотичний діурез при глюкозурії призводить до натріурезу, проте втрати натрію є відносно меншими порівняно з втратами води. Концентрація натрію в сечі при осмотичному діурезі зазвичай становить 40–80 ммоль/л. Це означає, що сеча є гіпотонічною відносно плазми, і втрати рідини є переважно «вільноводними» (Palmer & Slegg, 2015). При некомпенсованій глюкозурії розвивається гіпертонічна дегідратація (втрата переважно води з відносним збереженням натрію), що проявляється гіперосмолярністю плазми, гіпернатріємією та клітинною дегідратацією. Важливо враховувати феномен «псевдогіпонатріємії» при гіперглікемії: кожні 5,5 ммоль/л підвищення глікемії понад норму знижують виміряну концентрацію натрію в плазмі

приблизно на 1,6 ммоль/л внаслідок осмотичного переміщення води з клітин у позаклітинний простір (Hillier et al., 1999). Глюкозурія та пов'язаний з нею осмотичний діурез призводять до каліурезу через збільшення доставки натрію до дистальних відділів нефрону, вторинний гіперальдостеронізм внаслідок зниження ОЦК та підвищений потік рідини через дистальний нефрон (Palmer & Clegg, 2015). Незважаючи на значні втрати калію з сечею, при ДКА рівень K^+ у плазмі може бути нормальним або навіть підвищеним внаслідок виходу K^+ з клітин при ацидозі та дефіциті інсуліну (загальний дефіцит K^+ при ДКА становить 3–5 ммоль/кг маси тіла) (Kitabchi et al., 2009). Осмотичний діурез також знижує реабсорбцію фосфатів та магнію у проксимальних канальцях, що може призводити до гіпофосфатемії та гіпомагніємії (Biber et al., 2013; Quamme, 1997). Дослідження особливостей іонорегулювальної функції нирок щурів у динаміці розвитку експериментального цукрового діабету показали прогресивне порушення транспорту основних іонів, що корелює з тривалістю гіперглікемії та ступенем пошкодження проксимальних канальців (Olenovych et al., 2023; Оленович, 2020а). Дослідження транстубулярного транспорту кальцію та фосфатів в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету показали, що порушення реабсорбції цих іонів є одним із ранніх проявів діабетичної тубулопатії (Olenovych et al., 2024а).

7.3. Дегідратація та її системні наслідки

Дегідратація класифікується за ступенем тяжкості залежно від відсотка втрати маси тіла: легка (1–2%) — спрага, незначне зниження діурезу; помірна (3–5%) — виражена спрага, сухість слизових, тахікардія, зниження тургору шкіри; тяжка (6–9%) — виражена тахікардія, гіпотензія, олігурія, порушення свідомості; критична (>10%) — шок, анурія, кома (Cheuvront & Kenefick, 2014). При хронічній глюкозурії (наприклад, при некомпенсованому ЦД2) дегідратація розвивається поступово і може досягати 3–5% без виражених клінічних симптомів, оскільки організм частково компенсує втрати рідини через механізм спраги та зниження діурезу. При дегідратації, спричиненій глюкозурією, активуються такі компенсаторні механізми: механізм спраги (гіперосмолярність плазми стимулює осморцептори гіпоталамуса → відчуття спраги → збільшення споживання рідини); активація РААС (зниження ОЦК → активація барорецепторів нирок → підвищення секреції реніну → утворення ангіотензину II → стимуляція секреції альдостерону → затримка натрію та води); підвищення секреції АДГ (гіперосмолярність плазми та зниження ОЦК є двома незалежними стимулами для секреції АДГ); симпатична активація (зниження ОЦК активує симпатичну нервову систему → тахікардія, вазоконстрикція, підвищення серцевого викиду) (Bankir et al., 2017; Schrier, 2010). Дослідження ренін-ангіотензинової системи в регуляції екскреторної функції нирок за експериментального цукрового діабету підтвердили ключову роль РААС у компенсації дегідратації при діабеті та показали, що фармакологічна блокада РААС суттєво змінює характер електролітних порушень (Оленович, 2020; Оленович, 2020а).

Гіперосмолярний гіперглікемічний стан (ГГС) є найтяжчим проявом порушень водного обміну при цукровому діабеті. Діагностичні критерії ГГС включають: глікемію >33,3 ммоль/л (600 мг/дл), осмолярність плазми >320 мОсм/кг, відсутність або мінімальний кетоацидоз (рН >7,30, бікарбонат >15 ммоль/л) та порушення свідомості різного ступеня. Патофізіологія ГГС включає порочне коло: гіперглікемія → осмотичний діурез → дегідратація → підвищення осмолярності плазми → подальше підвищення глікемії (через зниження ниркового кліренсу глюкози при зменшенні ОЦК та ШКФ) → ще більша дегідратація. Летальність при ГГС становить 5–20%, що значно вище, ніж при ДКА (Kitabchi et al., 2009).

8. ВЗАЄМОДІЯ НИРКОВОГО ПОРОГУ ГЛЮКОЗИ З ІНШИМИ СИСТЕМАМИ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНОГО ОБМІНУ

8.1. Система АДГ-аквапорини та глюкозурія

АДГ діє на клітини збиральних трубочок через V2-рецептори, що сполучені з Gs-білком. Зв'язування АДГ з V2-рецептором активує аденілатциклазу → підвищення внутрішньоклітинного цАМФ → активація протеїнкінази А (РКА) → фосфорилування AQP2 за залишком Ser256 → переміщення AQP2-вмісних везикул на апікальну мембрану → підвищення водної проникності → реабсорбція води (Knepper et al., 2015). Тривала стимуляція АДГ також підвищує транскрипцію гена AQP2, збільшуючи загальну кількість AQP2 у клітинах збиральних трубочок (Nielsen et al., 2002). При глюкозурії виникає функціональна конкуренція між осмотичним ефектом глюкози та антидіуретичним ефектом АДГ. Навіть при максимальній концентрації АДГ та максимальній водній проникності збиральних трубочок нирки не можуть повністю реабсорбувати воду, якщо осмотичне навантаження перевищує певний поріг. Це пояснює, чому поліурія при некомпенсованому ЦД зберігається навіть при вираженій гіперосмолярності плазми та максимальній секреції АДГ. При цукровому діабеті спостерігаються зміни в експресії та функції аквапоринів нирок: дослідження на тваринних моделях діабету показали зниження експресії AQP2 та AQP3 у збиральних трубочках, що може частково пояснювати порушення концентраційної функції нирок при діабеті (Nielsen et al., 2002). Дослідження осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету підтвердили прогресивне порушення здатності нирок до концентрування сечі, що відображає порушення взаємодії між системою АДГ-аквапорини та осмотичним діурезом (Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

8.2. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система та глюкозурія

Глюкозурія та пов'язана з нею дегідратація активують РААС через два основні механізми: барорецепторний (зниження ОЦК → зниження тиску в аферентних артеріолах → активація барорецепторів юктагломерулярного апарату → підвищення секреції реніну) та тубулогломерулярний (збільшення доставки NaCl до macula densa → активація тубулогломерулярного зворотного зв'язку → підвищення секреції реніну) (Vallon & Thomson, 2020). Ренін → ангіотензин I → ангіотензин II (через АПФ) → альдостерон → затримка Na⁺ та виведення K⁺ у збиральних трубочках → часткова компенсація втрат рідини. Дослідження ренін-ангіотензинової системи в регуляції екскреторної функції нирок за експериментального цукрового діабету показали, що активація РААС є одним із ключових механізмів компенсації дегідратації при діабеті, а фармакологічна блокада РААС суттєво змінює характер електролітних порушень та осморегулювальної функції нирок (Оленович, 2020; Оленович, 2020а). При терапії іНЗКТ-2 спостерігається помірна активація РААС внаслідок зниження ОЦК та натріурезу. Проте, на відміну від класичних діуретиків, іНЗКТ-2 не викликають виражених електролітних порушень, оскільки натріурез при їх застосуванні є помірним і самообмежуючим (Heerspink et al., 2016).

8.3. Тубулогломерулярний зворотний зв'язок та НПГ

Тубулогломерулярний зворотний зв'язок (ТГЗ) є ключовим механізмом авторегуляції ШКФ та ниркового кровотоку. При збільшенні доставки NaCl до macula densa активується ТГЗ → аферентна вазоконстрикція → зниження ШКФ та ниркового кровотоку (Vallon & Thomson, 2020). При ЦД2 підвищена реабсорбція глюкози та NaCl через SGLT2 у проксимальному каналці знижує доставку NaCl до macula densa →

пригнічення ТГЗ → аферентна вазодилатація → підвищення ШКФ та внутрішньоклубочкового тиску → гіперфільтрація → прогресування діабетичної нефропатії (Vallon & Thomson, 2020). Інгібітори SGLT2, блокуючи реабсорбцію глюкози та NaCl у проксимальному каналці, збільшують доставку NaCl до macula densa → активація ТГЗ → аферентна вазоконстрикція → зниження ШКФ та внутрішньоклубочкового тиску → нефропротективний ефект (Uradhyay, 2024; Heerspink et al., 2016). Дослідження клубочково-каналцевого балансу при експериментальному нефриті у молодих і старих щурів показали, що порушення цього балансу є одним із ключових механізмів прогресування ниркової дисфункції (Доцюк та ін., 2012), що має безпосереднє значення для розуміння патофізіології діабетичної нефропатії.

9. ІНГІБИТОРИ SGLT2: ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЗНИЖЕННЯ НИРКОВОГО ПОРОГУ ТА ЙОГО НАСЛІДКИ ДЛЯ ВОДНОГО ОБМІНУ

9.1. Механізм дії та фармакологічні характеристики

Інгібітори SGLT2 (гліфлозини) є класом пероральних цукрознижувальних препаратів, що діють шляхом конкурентного та оборотного блокування SGLT2 у проксимальних каналцях нирок. Це призводить до штучного зниження НПГ до рівня ~4–5 ммоль/л та збільшення екскреції глюкози з сечею до 60–100 г/добу (Mudaliar et al., 2015). Наразі в клінічній практиці застосовуються чотири основних представники класу:

Препарат	Селективність SGLT2/SGLT1	Добова доза	Схвалення FDA
Дапагліфлозин	~1200:1	5–10 мг	2012
Канагліфлозин	~250:1	100–300 мг	2013
Емпагліфлозин	~2700:1	10–25 мг	2014
Ертугліфлозин	~2000:1	5–15 мг	2017

іНЗКТ-2 знижують T_mG та НПГ дозозалежним чином: при максимальних терапевтичних дозах T_mG знижується приблизно на 30–50% від вихідного рівня, НПГ знижується з 10–13 ммоль/л (при ЦД2) до ~4–5 ммоль/л, а екскреція глюкози з сечею збільшується до 60–100 г/добу (DeFronzo et al., 2013; Ferrannini et al., 2014). Важливо, що ефективність іНЗКТ-2 залежить від рівня глікемії: при нормоглікемії глюкозурія мінімальна, оскільки ФНГ є низьким, що пояснює низький ризик гіпоглікемії при монотерапії іНЗКТ-2 (Zinman et al., 2015).

9.2. Вплив іНЗКТ-2 на водний обмін

Глюкозурія, що індукується іНЗКТ-2, супроводжується осмотичним діурезом. При екскреції 70–80 г глюкози на добу додатковий діурез становить приблизно 1,0–1,6 л/добу. Дослідження з використанням методу розведення ізотопів показали, що терапія іНЗКТ-2 призводить до зниження ОЦК приблизно на 7–10% від вихідного рівня (Marton et al., 2024). Поряд з глюкозурією, іНЗКТ-2 спричиняють натріурез через прямий ефект (блокада SGLT2 знижує котранспорт Na^+ разом з глюкозою) та опосередкований ефект через ТГЗ. Натріурез при терапії іНЗКТ-2 є самообмежуючим: активація РААС та підвищення рівня альдостерону компенсують початкові втрати натрію протягом 1–2 тижнів (Heerspink et al., 2016). Зниження систолічного АТ при терапії іНЗКТ-2 становить у середньому 3–5 мм рт. ст. (систолічний) та 1–2 мм рт. ст. (діастолічний) (Tikkanen et al., 2015). Терапія іНЗКТ-2 знижує осмолярність плазми приблизно на 3–7 мОсм/кг через

зниження глікемії та помірний натріурез (Ferrannini et al., 2014). З точки зору нової концептуальної моделі проф. Гоженка А.І., це зниження осмолярності є одним із ключових механізмів, що покращує клітинну гідратацію та пояснює плейотропні ефекти ІНЗКТ-2.

9.3. Кардіопротективні та нефропротективні ефекти ІНЗКТ-2

Три великих рандомізованих клінічних дослідження продемонстрували значний кардіопротективний ефект ІНЗКТ-2. Дослідження EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015) показало, що емпагліфлозин знизив ризик серцево-судинної смерті на 38%, ризик госпіталізацій з приводу серцевої недостатності на 35% та ризик прогресування нефропатії на 39%. Дослідження CANVAS (Neal et al., 2017) показало, що канагліфлозин знизив ризик серцево-судинних подій на 14% та ризик прогресування нефропатії на 40%. Дослідження DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al., 2019) показало, що дапагліфлозин знизив ризик госпіталізацій з приводу серцевої недостатності на 27%. Дослідження DAPA-HF (McMurray et al., 2019) показало, що дапагліфлозин знизив ризик погіршення серцевої недостатності або серцево-судинної смерті на 26% у пацієнтів з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду як з ЦД, так і без нього. Дослідження EMPEROR-Reduced (Packer et al., 2020) показало, що емпагліфлозин знизив ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 25%. Щодо нефропротективних ефектів, дослідження CREDENCE (Perkovic et al., 2019) показало, що канагліфлозин знизив ризик ниркової недостатності, подвоєння рівня креатиніну або смерті від ниркових чи серцево-судинних причин на 30%. Дослідження DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020) показало, що дапагліфлозин знизив ризик стійкого зниження ШКФ на $\geq 50\%$, термінальної ниркової недостатності або смерті від ниркових чи серцево-судинних причин на 39%. Дослідження EMPA-KIDNEY (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023) показало, що емпагліфлозин знизив ризик прогресування ХХН або серцево-судинної смерті на 28%.

Кардіопротективні ефекти ІНЗКТ-2 є багатофакторними і включають механізми, безпосередньо пов'язані зі змінами водного обміну: зниження переднавантаження (зменшення ОЦК та венозного повернення знижує кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка та тиск заповнення серця); зниження постнавантаження (зниження АТ внаслідок натріурезу та зниження ОЦК зменшує постнавантаження на лівий шлуночок); покращення клітинної гідратації кардіоміоцитів (зниження осмолярності плазми покращує клітинну гідратацію кардіоміоцитів, що може покращувати їх функцію та знижувати ризик аритмій) (Marton et al., 2024). Ключовими механізмами нефропротекції є зниження внутрішньоклубочкового тиску через ТГЗ та зниження споживання кисню клітинами проксимального каналця (Vallon & Thomson, 2020; Gronda et al., 2023; Upadhyay, 2024).

9.4. Ризики та побічні ефекти, пов'язані з водним обміном

Осмоличний діурез при терапії ІНЗКТ-2 може призводити до клінічно значущої дегідратації, особливо у людей похилого віку (знижена чутливість механізму спраги), пацієнтів з вихідно зниженим ОЦК, пацієнтів, що отримують петльові діуретики або тіазиди, а також в умовах підвищеного потовиділення або при гострих захворюваннях з втратою рідини (Scheen, 2015). Ортостатична гіпотензія є клінічним проявом дегідратації та зниження ОЦК при терапії ІНЗКТ-2, частота якої у клінічних дослідженнях становить 1–3%. Евглікемічний діабетичний кетоацидоз (еДКА) є рідкісним, але потенційно небезпечним ускладненням терапії ІНЗКТ-2 з частотою приблизно 0,1–0,2% на рік при ЦД2 та значно вищою при ЦД1 (до 2–4% на рік) (Goldenberg et al., 2016). Глюкозурія при терапії ІНЗКТ-2 також створює сприятливе середовище для розмноження

мікроорганізмів у сечовивідних шляхах та геніталіях: частота генітальних мікотичних інфекцій становить 5–10% у жінок та 2–4% у чоловіків (Scheen, 2015).

10. РЕНАЛЬНА ГЛЮКОЗУРІЯ ЯК ОКРЕМИЙ КЛІНІЧНИЙ СТАН

Ренальна (ниркова) глюкозурія — це стан, при якому глюкоза з'являється в сечі при нормальній або зниженій концентрації глюкози в крові внаслідок первинного дефекту транспортних систем нирок (Santer & Calado, 2010). Класифікація ренальної глюкозурії включає тип А (знижені НПП та Tm_G — найпоширеніший тип), тип В (нормальний НПП при зниженій Tm_G з вираженим «spray» — рідкісний) та тип О (повна відсутність реабсорбції глюкози — вкрай рідкісний). Сімейна ренальна глюкозурія (СРГ) — аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене мутаціями в гені *SLC5A2* (SGLT2), поширеність якого становить приблизно 0,2–0,6% у загальній популяції (Santer et al., 2003). Описано понад 80 різних мутацій у гені *SLC5A2*. Гомозиготні носії мутацій мають значну глюкозурію (до 150 г/добу) при нормальній глікемії, гетерозиготні носії — помірну глюкозурію (1–10 г/добу) (Calado et al., 2008; Santer & Calado, 2010). Клінічний перебіг СРГ є здебільшого доброякісним: довготривалі спостереження (до 40 років) не виявили суттєвих несприятливих наслідків для нирок, підшлункової залози або серцево-судинної системи, що підтверджує довгострокову безпеку терапії іНЗКТ-2 (Calado et al., 2006; Santer & Calado, 2010). З точки зору нової концептуальної моделі проф. Гоженка А.І., хронічна глюкозурія при СРГ є хронічним «скиданням» осмотичного тиску, що підтримує нормальну осмолярність плазми та клітинну гідратацію навіть при нормальній глікемії, що є переконливим підтвердженням концепції НПП як механізму захисту клітинної гідратації.

Синдром Фанконі є генералізованим дефектом проксимального каналця, що призводить до порушення реабсорбції глюкози, амінокислот, фосфатів, бікарбонату та інших речовин. Ренальна глюкозурія при синдромі Фанконі є частиною більш широкого тубулярного дефекту, причинами якого можуть бути генетичні захворювання (цистиноз, хвороба Вільсона, галактоземія) або набуті стани (токсичне пошкодження важкими металами, антиретровірусні препарати, мієломна хвороба, амілоїдоз) (Коерпен & Stanton, 2013). Диференціальна діагностика між СРГ та синдромом Фанконі є важливою клінічною задачею: при СРГ глюкозурія є ізольованою, тоді як при синдромі Фанконі вона поєднується з амінацидуриєю, фосфатуриєю, бікарбонатуриєю та іншими проявами генералізованої тубулярної дисфункції. Дослідження Доцюк та ін. (2012) щодо клубочково-каналцевого балансу при експериментальному нефриті у молодих і старих щурів підтвердили, що порушення тубулярної функції є одним із ключових механізмів прогресування ниркової дисфункції, що має безпосереднє значення для розуміння патофізіології ренальної глюкозурії при різних захворюваннях нирок.

11. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ

11.1. Глюкозурія як маркер глікемічного контролю

Традиційно глюкозурія використовувалася як простий метод моніторингу глікемічного контролю при цукровому діабеті. Проте цей метод має суттєві обмеження: індивідуальна варіабельність НПП (у різних людей НПП може коливатися від 6 до 14 ммоль/л), підвищений НПП при ЦД2 (може маскувати гіперглікемію до рівня 11–13 ммоль/л), зниження ШКФ при нефропатії (призводить до відсутності глюкозурії навіть при значній гіперглікемії >15 ммоль/л), розведення сечі при поліурії та відсутність кореляції з постпрандіальною глікемією. Проте в умовах обмеженого доступу до глюкометрів та систем безперервного моніторингу глюкози визначення глюкози в сечі залишається

корисним скринінговим методом, особливо в країнах з низьким рівнем доходу. З точки зору нової концептуальної моделі проф. Гоженка А.І., відсутність глюкозурії при ЦД2 може свідчити не лише про нормоглікемію, але й про патологічне підвищення НПП, що є маркером більш тяжкого перебігу захворювання та вищого ризику хронічної клітинної дегідратації.

11.2. Оцінка водного балансу та рекомендації щодо корекції

Комплексна оцінка водного балансу у пацієнтів з глюкозурією включає клінічні параметри (маса тіла, тургор шкіри та вологість слизових оболонок, артеріальний тиск лежачи та стоячи, частота серцевих скорочень, добовий діурез та баланс рідини) та лабораторні параметри (осмолярність плазми, концентрація натрію з корекцією на рівень глікемії, концентрація калію, магнію, фосфатів, гематокрит та загальний білок, осмолярність сечі та концентрація натрію в сечі, рівень сечовини та креатиніну, рівень кетонів у крові та сечі при терапії іНЗКТ-2) (Seifter, 2014). При некомпенсованому цукровому діабеті з глюкозурією рекомендуються: оптимізація глікемічного контролю (основний захід), збільшення споживання рідини до 2,5–3,5 л/добу, корекція гіпокаліємії, гіпофосфатемії та гіпомагніємії за показаннями, а при тяжкій дегідратації — внутрішньовенна регідратація. При терапії іНЗКТ-2 необхідне інформування пацієнтів про необхідність достатнього споживання рідини (≥ 2 л/добу), особлива обережність у людей похилого віку та пацієнтів з ХХН, дотримання «правил хворого дня» (тимчасове припинення іНЗКТ-2 при гострих захворюваннях з ризиком дегідратації), моніторинг АТ та кетонів (Handelsman et al., 2016). При ГГС рекомендуються: агресивна внутрішньовенна регідратація (1–1,5 л 0,9% NaCl у першу годину, потім 250–500 мл/год), корекція електролітних порушень, інсулінотерапія після початку регідратації, моніторинг осмолярності плазми кожні 2–4 години з цільовою швидкістю зниження не більше 3–4 мОсм/кг/год (Kitabchi et al., 2009).

12. ОБГОВОРЕННЯ

12.1. Нова концептуальна модель у контексті сучасних досліджень

Запропонована проф. Гоженком А.І. концептуальна модель НПП як механізму захисту клітинної гідратації знаходить підтримку в низці сучасних досліджень. Дослідження Vallon & Thomson (2020) у *Nature Reviews Nephrology* підкреслює роль тубулярних механізмів у підтриманні глюкозного гомеостазу та їх патологічні зміни при діабеті. Дослідження Spellman et al. (2024) детально описує феномен «splay» та його значення для розуміння динамічного характеру НПП. Дослідження Notait et al. (2022) розкриває роль проксимального каналця як активного регулятора глюкозного гомеостазу.

Математичний збіг між НПП та верхньою межею нормальної осмолярності є ключовим аргументом на користь нової моделі. Цей збіг спостерігається незалежно від методу розрахунку осмолярності та є стабільним у різних популяціях. При глікемії 10 ммоль/л та нормальних значеннях натрію та сечовини осмолярність плазми становить 295 мОсм/кг — саме верхню межу норми. Перевищення цього рівня глікемії призводить до клінічно значущої гіперосмолярності та клітинної дегідратації. Додатковим аргументом є те, що при ЦД2 підвищення НПП до 11–13 ммоль/л корелює з хронічним підвищенням осмолярності плазми до 300–305 мОсм/кг, що відповідає рівню хронічної субклітинної клітинної дегідратації. Дослідження Häussinger et al. (1994) показали, що навіть помірна клітинна дегідратація (зниження клітинного об'єму на 5–10%) суттєво впливає на метаболізм гепатоцитів, стимулюючи глікогеноліз та глюконеогенез, що може посилювати гіперглікемію. Це формує порочне коло: підвищений НПП → хронічна гіперглікемія → хронічна гіперосмолярність → клітинна дегідратація → посилення

гіперглікемії. Результати досліджень ниркових механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету підтверджують, що порушення осморегулювальної функції нирок є одним із ранніх і прогресуючих проявів діабетичної нефропатії, що узгоджується з новою концептуальною моделлю (Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025).

12.2. Порівняння з іншими теоріями та інтегративна модель

Традиційна теорія «економії глюкози» стверджує, що нирки еволюційно розвинули максимально ефективну систему реабсорбції глюкози для збереження цього цінного енергетичного субстрату. Ця теорія має суттєвий недолік: якщо б метою еволюції було максимальне збереження глюкози, логічно було б очікувати значно вищого НПГ або навіть відсутності глюкозурії при будь-яких рівнях глікемії. Теорія «тубулярного захисту» (Vallon & Thomson, 2020) стверджує, що НПГ визначається необхідністю захисту клітин проксимального каналця від надмірного енергетичного навантаження. Ця теорія є більш переконливою, але не пояснює точного збігу НПГ з верхньою межею нормальної осмолярності плазми.

Запропонована проф. Гоженком А.І. інтегративна модель розглядає НПГ як результат кількох еволюційно сформованих механізмів захисту: захист клітинної гідратації (системний рівень), захист клітин проксимального каналця від надмірного енергетичного навантаження (локальний рівень), підтримання тубулогломерулярного балансу (нефронний рівень) та збереження осмотичного градієнту мозкової речовини нирки (органний рівень). Дослідження клубочково-каналцевого балансу при експериментальному нефриті (Доцюк та ін., 2012) та ренальних механізмів регуляції вуглеводного статусу при діабеті (Оленович та ін., 2020) підтверджують важливість інтегративного підходу до розуміння функції нирок.

12.3. Обмеження огляду та напрямки майбутніх досліджень

Наративний характер огляду може бути схильним до упередженого відбору літератури. Математичний збіг між НПГ та верхньою межею нормальної осмолярності є непрямим доказом нової моделі, і для її остаточного підтвердження необхідні спеціально спроектовані проспективні дослідження. Більшість цитованих досліджень проводилися переважно у пацієнтів європейського походження, що може обмежувати узагальнення результатів на інші популяції.

Перспективними напрямками майбутніх досліджень є: проспективні дослідження зв'язку між НПГ та осмолярністю плазми; дослідження впливу корекції НПГ на клітинну гідrataцію; генетичні дослідження поліморфізмів генів *SLC5A2* та *SLC5A1*; дослідження оптимальної дози іНЗКТ-2 з урахуванням індивідуального НПГ та осмолярності плазми; дослідження ролі клітинної гідrataції в патогенезі ускладнень ЦД; дослідження взаємодії між НПГ та системою АДГ-аквапорини при ЦД. Особливо перспективними є дослідження особливостей каналцевого транспорту осмотично активних речовин та процесів осморегуляції в динаміці розвитку цукрового діабету, що вже розпочаті та дають важливі результати (Оленович та ін., 2025; Olenovych & Zukow, 2022).

13. РОЗГОРНУТІ ВИСНОВКИ

Висновок 1. Нирковий поріг для глюкози є складним динамічним параметром, що визначається взаємодією між фільтраційним навантаженням глюкози та максимальною тубулярною реабсорбцією.

НПГ (8,9–10,0 ммоль/л) є не фіксованою константою, а динамічним параметром, що визначається співвідношенням між ФНГ (ФНГ = ШКФ × C_глюкози) та Tm_G, яка реалізується переважно через SGLT2 (90%) у S1–S2 сегментах та SGLT1 (10%) у S3

сегменті проксимального каналця нефрону. Феномен «splay», зумовлений гетерогенністю нефронів та кінетикою Міхаеліса-Ментен транспортерів ($V=V_{max} \times [S]/(K_m+[S])$), обумовлює реальний НПП значно нижчим за теоретичний максимум (16,7 ммоль/л при $T_m_G = 375$ мг/хв та ШКФ = 125 мл/хв). Динамічний характер НПП підтверджується його змінами при різних фізіологічних та патологічних станах: зниженням при вагітності (внаслідок гіперфільтрації), підвищенням при ЦД2 (внаслідок адаптивного збільшення T_m_G та гіпертрофії проксимальних каналців) та при ХХН (внаслідок зниження ШКФ). Дослідження ниркових механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету підтвердили, що зміни НПП є одним із ключових патофізіологічних механізмів прогресування діабетичної нефропатії (Оленович та ін., 2020; Olenovych et al., 2023). Розуміння динамічного характеру НПП має важливе клінічне значення: відсутність глюкозурії не гарантує нормоглікемії (особливо при підвищеному T_m_G при ЦД2), а наявність глюкозурії не завжди свідчить про гіперглікемію (при зниженому НПП — ренальна глюкозурія, вагітність) (DeFronzo et al., 2013; Santer & Calado, 2010).

Висновок 2. Нова концептуальна модель ниркового порогу для глюкози, запропонована проф. Гоженком А.І., розглядає НПП як еволюційно сформований механізм захисту клітинної гідратації.

Нова концептуальна модель, вперше запропонована проф. Гоженком А.І. та розвинута у співавторстві з Жуковим В., Оленович О.А. та Гоженко О.А. (Gozhenko et al., 2017; Kuznetsova et al., 2018; Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025), розглядає НПП не як пасивний наслідок насичення транспортних систем, а як еволюційно сформований механізм захисту клітинної гідратації. Центральним аргументом на користь цієї моделі є математичний збіг між НПП (8–10 ммоль/л) та верхньою межею нормальної осмолярності плазми (295 мОсм/кг): кожен ммоль/л глюкози вносить 1 мОсм/кг до осмолярності плазми ($Posm=2 \times [Na^+] + [Glu] + [Urea]$), і перевищення рівня 10 ммоль/л при нормальних значеннях натрію та сечовини призводить до осмолярності понад 295 мОсм/кг, що є верхньою межею норми та критичним порогом для клітинної дегідратації. Еволюційна консервативність НПП на рівні 8–10 ммоль/л у більшості ссавців, незалежно від розміру тіла та метаболічного рівня, є додатковим аргументом на користь нової моделі (Vallon & Thomson, 2020). Ця концепція відкриває принципово новий погляд на фізіологію нирок та патофізіологію цукрового діабету, розглядаючи глюкозурію не як патологічний феномен, а як фізіологічно запрограмований захисний механізм.

Висновок 3. Порушення осморегулювальної функції нирок є одним із найбільш ранніх та патогенетично значущих проявів діабетичної нефропатії.

Результати досліджень осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету, проведених Оленович О.А. (Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025), переконливо демонструють, що порушення осморегулювальної функції нирок розвиваються вже на ранніх стадіях захворювання і прогресують паралельно зі збільшенням тривалості та тяжкості гіперглікемії. Ці порушення включають прогресивне погіршення здатності нирок до концентрування сечі (зниження максимальної осмолярності сечі), порушення вільного водного кліренсу ($CH_2O=V \times (1-U_{osm}/Posm)$) та порушення каналцевого транспорту осмотично активних речовин. Ці зміни є прямим наслідком осмотичного діурезу, спричиненого глюкозурією, та порушення взаємодії між системою

АДГ-аквапорини та осмотичним навантаженням у каналцевої рідині. Важливо, що ці порушення передують розвитку протеїнурії та зниженню ШКФ, що підтверджує їх патогенетичну роль у прогресуванні діабетичної нефропатії (Boychuk et al., 2017; Olenovych, 2019). Дослідження Olenovych & Zukow (2022) підтвердили, що осмотичне концентрування сечі є чутливим маркером ранньої діабетичної тубулопатії, що може бути використаний для ранньої діагностики та моніторингу прогресування діабетичної нефропатії.

Сноска: Висловлюємо велику подяку за співпрацю та консультації професору А.І. Гоженко.

Висновок 4. Порушення іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті є частиною єдиного синдрому тубулярної дисфункції, патогенетично пов'язаного зі змінами ниркового порогу для глюкози.

Результати досліджень іонорегулювальної функції нирок при цукровому діабеті (Boychuk et al., 2016; Оленович, 2020а; Olenovych et al., 2023; Olenovych et al., 2024а) переконливо демонструють, що порушення транспорту Na^+ , K^+ , Ca^{2+} та фосфатів у проксимальних каналцях є патогенетично пов'язаними зі змінами НПП та порушеннями осморегулювальної функції нирок. Ці порушення формують єдиний синдром тубулярної дисфункції при діабеті, що прогресує паралельно зі збільшенням тривалості та тяжкості гіперглікемії. Механізмами цього синдрому є: підвищена реабсорбція глюкози та Na^+ через SGLT2 (що змінює електрохімічний градієнт у проксимальному каналці та впливає на транспорт інших іонів); осмотичний діурез (що знижує реабсорбцію K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} та фосфатів у дистальних відділах нефрону); активація РААС (що змінює транспорт Na^+ та K^+ у збиральних трубочках); гіпертрофія та функціональні зміни клітин проксимального каналця (що змінюють їхню транспортну активність) (Оленович, 2020; Оленович, 2020а). Дослідження Оленович (2020а) показали, що фармакологічна блокада РААС суттєво змінює характер іонорегулювальних порушень при експериментальному цукровому діабеті, що підтверджує ключову роль РААС у патогенезі тубулярної дисфункції при діабеті. Дослідження Olenovych et al. (2024а) підтвердили, що порушення транстубулярного транспорту кальцію та фосфатів є одним із ранніх проявів діабетичної тубулопатії.

Висновок 5. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у патогенезі діабетичної тубулярної дисфункції є ключовою та багатоаспектною.

Дослідження ренін-ангіотензинової системи в регуляції екскреторної функції нирок за експериментального цукрового діабету (Оленович, 2020) та особливостей іонорегулювальної функції нирок на тлі фармакологічної блокади РААС (Оленович, 2020а; Оленович, 2020b) переконливо демонструють, що РААС відіграє ключову роль у патогенезі діабетичної тубулярної дисфункції. Активація РААС при діабеті є наслідком осмотичного діурезу та зниження ОЦК і призводить до затримки Na^+ та виведення K^+ у збиральних трубочках (через альдостерон), вазоконстрикції аферентних артеріол (через ангіотензин II), що підвищує внутрішньоклубочковий тиск та сприяє гіперфільтрації, стимуляції синтезу колагену та фіброзу в нирках (через ангіотензин II) та посилення запальних реакцій у нирковій тканині (через ангіотензин II). Фармакологічна блокада РААС суттєво змінює характер іонорегулювальних та осморегулювальних порушень при експериментальному цукровому діабеті, що підтверджує ключову роль РААС у патогенезі діабетичної нефропатії та обґрунтовує застосування блокаторів РААС як нефропротективних засобів при ЦД (Оленович, 2020; Оленович, 2020а). Взаємодія між РААС та системою АДГ-аквапорини при діабеті є важливим механізмом, що визначає ступінь порушення водно-електролітного гомеостазу (Bankir et al., 2017; Schrier, 2010).

Висновок 6. Адаптивне підвищення ниркового порогу для глюкози при цукровому діабеті 2 типу є патологічним феноменом, що формує порочне коло хронічної гіперглікемії та клітинної дегідратації.

При ЦД2 підвищення T_mG та НПГ (до 11–13 ммоль/л) є результатом кількох взаємопов'язаних механізмів: підвищення експресії SGLT2 (через активацію транскрипційного фактора HNF-1 α та епігенетичні модифікації); гіпертрофії проксимальних каналців (збільшення маси на 15–20%); підвищення активності Na⁺/K⁺-АТФази; гіперфільтрації на ранніх стадіях ЦД2 (Rahmoune et al., 2005; DeFronzo et al., 2013; Vallon & Thomson, 2020). Патологічне підвищення НПГ руйнує природний захисний механізм глюкозурії, дозволяючи осмолярності плазми хронічно перевищувати 300–305 мОсм/кг. Хронічна гіперосмолярність призводить до клітинної дегідратації, яка стимулює глікогеноліз та глюконеогенез у гепатоцитах (Häussinger et al., 1994), секрецію глюкагону та кортизолу, що посилює гіперглікемію та замикає порочне коло. Дослідження ниркових механізмів регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету підтвердили, що зміни реабсорбції глюкози в нирках є одним із ключових патофізіологічних механізмів прогресування гіперглікемії при діабеті (Оленович та ін., 2020). Концепція «омінозного октету» DeFronzo (2009), що включає підвищену ниркову реабсорбцію глюкози як один із восьми патофізіологічних механізмів підтримання гіперглікемії при ЦД2, підтверджує патологічний характер підвищення НПГ при ЦД2 та обґрунтовує застосування іНЗКТ-2 як засобів, що безпосередньо усувають цей патологічний механізм.

Висновок 7. Інгібітори SGLT2 реалізують свої плейотропні ефекти переважно через відновлення природного осмотичного захисного механізму нирок та покращення клітинної гідратації.

З точки зору нової концептуальної моделі проф. Гоженка А.І., іНЗКТ-2 є не просто «цукрознижувальними» препаратами, а засобами відновлення природного осмотичного захисного механізму нирок. Фармакологічне зниження НПГ до ~4–5 ммоль/л індукує глюкозурію 60–100 г/добу, що знижує осмолярність плазми приблизно на 3–7 мОсм/кг (Ferrannini et al., 2014), покращує клітинну гідратацію та запускає каскад гемодинамічних та метаболічних змін. Зниження ОЦК на 7–10% (Marton et al., 2024) знижує переднавантаження та постнавантаження на серце, що пояснює кардіопротективні ефекти іНЗКТ-2 при серцевій недостатності (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Активація ТГЗ (через збільшення доставки NaCl до macula densa при блокаді SGLT2) знижує внутрішньоклубочковий тиск та сприяє нефропротекції (Vallon & Thomson, 2020; Upadhyay, 2024). Зниження споживання кисню клітинами проксимального каналця (Gronda et al., 2023) зменшує тубулярну гіпоксію та сприяє нефропротекції. Великі клінічні дослідження EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015), CANVAS (Neal et al., 2017), DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al., 2019), DAPA-HF (McMurray et al., 2019), EMPEROR-Reduced (Packer et al., 2020), CREDENCE (Perkovic et al., 2019), DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020) та EMPA-KIDNEY (The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023) переконливо підтвердили кардіо- та нефропротективні ефекти іНЗКТ-2, що є клінічним підтвердженням нової концептуальної моделі.

Висновок 8. Глюкозурія при терапії іНЗКТ-2 та при декомпенсованому цукровому діабеті призводить до клінічно значущих порушень водного та електролітного балансу, що потребують активного моніторингу та корекції.

Осмотичний діурез при глюкозурії є потужним механізмом втрати рідини та електролітів: кожен грам глюкози в сечі «тягне» за собою 15–20 мл води (Koeppen &

Stanton, 2013), а при екскреції 70–80 г глюкози на добу (при терапії іНЗКТ-2) додатковий діурез становить 1,0–1,6 л/добу. Поряд з втратою води, глюкозурія призводить до натріурезу (концентрація натрію в сечі при осмотичному діурезі 40–80 ммоль/л), каліурезу (через збільшення доставки натрію до дистальних відділів нефрону та вторинний гіперальдостеронізм), гіпофосфатемії та гіпомагніємії (Biber et al., 2013; Quamme, 1997; Palmer & Clegg, 2015). При некомпенсованому ЦД2 хронічна глюкозурія призводить до поступової дегідратації 3–5% без виражених клінічних симптомів, що може маскуватися компенсаторним збільшенням споживання рідини (поліпсія). Крайнім проявом є ГГС з дефіцитом рідини 8–10 л та летальністю 5–20% (Kitabchi et al., 2009; Stoner, 2005). При терапії іНЗКТ-2 клінічно значущими ризиками є дегідратація та ортостатична гіпотензія (особливо у людей похилого віку та при поліфармації), евглікемічний діабетичний кетоацидоз (частота 0,1–0,2% на рік при ЦД2, до 2–4% при ЦД1) та геніто-уринарні інфекції (Goldenberg et al., 2016; Scheen, 2015). Комплексна оцінка водного балансу (осмолярність плазми, концентрація електролітів, добовий діурез, маса тіла) є необхідним компонентом клінічного ведення пацієнтів з глюкозурією (Seifter, 2014).

Висновок 9. Сімейна ренальна глюкозурія як природна модель хронічного інгібування SGLT2 підтверджує довгострокову безпеку фармакологічного зниження ниркового порогу для глюкози та обґрунтовує нову концептуальну модель.

Сімейна ренальна глюкозурія (СРГ) — аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене мутаціями в гені *SLC5A2* (SGLT2), є природним «людським експериментом», що дозволяє оцінити наслідки хронічного інгібування SGLT2 протягом усього життя (Santer & Calado, 2010). Поширеність СРГ становить приблизно 0,2–0,6% у загальній популяції, і описано понад 80 різних мутацій у гені *SLC5A2* (Santer et al., 2003; Calado et al., 2008). Гомозиготні носії мутацій мають значну глюкозурію (до 150 г/добу) при нормальній глікемії протягом усього життя. Довготривалі спостереження (до 40 років) не виявили суттєвих несприятливих наслідків для нирок, підшлункової залози або серцево-судинної системи (Calado et al., 2006; Santer & Calado, 2010). Це є переконливим доказом довгострокової безпеки хронічного зниження НПП та підтверджує нову концептуальну модель проф. Гоженка А.І.: якби глюкозурія була патологічним явищем, а не фізіологічним захисним механізмом, хронічна глюкозурія при СРГ призводила б до серйозних ускладнень. Натомість, відповідно до нової моделі, хронічна глюкозурія при СРГ є хронічним «скиданням» осмотичного тиску, що підтримує нормальну осмолярність плазми та клітинну гідратацію. Цей висновок має важливе клінічне значення: він підтверджує, що тривала терапія іНЗКТ-2 є безпечною з точки зору функції нирок та підшлункової залози, що узгоджується з результатами великих клінічних досліджень (Zinman et al., 2015; McMurray et al., 2019; Perkovic et al., 2019).

Висновок 10. Нова концептуальна модель ниркового порогу для глюкози, запропонована проф. Гоженком А.І., відкриває принципово нові перспективи для розуміння патофізіології цукрового діабету та розробки нових терапевтичних стратегій.

Нова концептуальна модель НПП, вперше запропонована проф. Гоженком А.І. та розвинута у співавторстві з Жуковим В., Оленович О.А. та Гоженко О.А. (Gozhenko et al., 2017; Kuznetsova et al., 2018; Оленович та ін., 2020; Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025), пропонує переосмислити патофізіологію ЦД2 як стану хронічної клітинної дегідратації, а не лише як стану хронічної гіперглікемії. Відповідно до цієї

моделі, хронічна гіперглікемія при ЦД2 є не лише метаболічною проблемою (надлишок глюкози як субстрату), але й осмотичною проблемою (хронічна клітинна дегідратація внаслідок підвищеної осмолярності плазми). Ця концепція відкриває нові перспективи для переосмислення терапевтичних цілей при ЦД2 (включення осмолярності плазми як терапевтичної мішені поряд з HbA1c); розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення нормального НПП та осмотичного гомеостазу; оптимізації дозування іНЗКТ-2 з урахуванням індивідуального НПП та осмолярності плазми; розробки нових маркерів ранньої діабетичної нефропатії на основі показників осморегулювальної функції нирок (Olenovych & Zukow, 2022; Оленович та ін., 2025); поглиблення розуміння механізмів плейотропних ефектів іНЗКТ-2 через призму осмотичного захисту клітинної гідратації. Подальші проспективні дослідження зв'язку між НПП, осмолярністю плазми та клінічними результатами при ЦД2 є необхідними для підтвердження нової концептуальної моделі та розробки нових терапевтичних підходів.

ДЕКЛАРАЦІЯ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ ТА РОЗКРИТТЯ ІНФОРМАЦІЇ

Конфлікт інтересів

Усі автори цього нарративного огляду — Гоженко А.І., Жуков В., Оленович О.А. та Гоженко О.А. — заявляють про відсутність будь-якого фінансового або нефінансового конфлікту інтересів, що міг би вплинути на результати, інтерпретацію або висновки цього дослідження. Жоден із авторів не отримував фінансування, гонорарів, консультаційних виплат або інших форм компенсації від фармацевтичних компаній, що виробляють інгібітори SGLT2 або інші препарати, згадані в цьому огляді. Жоден із авторів не є власником акцій або патентів, пов'язаних із препаратами або діагностичними методами, що обговорюються в цій роботі.

Фінансування

Це дослідження не отримувало зовнішнього фінансування від жодних державних, комерційних або некомерційних організацій. Дослідження проводилося виключно в рамках наукової діяльності авторів у своїх установах: Українському науково-дослідному інституті транспортної медицини МОЗ України (Одеса, Україна), Університеті Миколая Коперника (Торунь, Польща) та Буковинському державному медичному університеті (Чернівці, Україна).

Авторський внесок

Відповідно до таксономії CRediT (Contributor Roles Taxonomy):

Гоженко А.І. (Conceptualization, Methodology, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing, Supervision): автор нової концептуальної моделі ниркового порогу для глюкози як механізму захисту клітинної гідратації; розробив концепцію та методологію огляду; написав основний текст рукопису; здійснив фінальне редагування та затвердив остаточну версію рукопису; здійснював наукове керівництво дослідженнями, що лягли в основу огляду.

Жуков В. (Investigation, Data Curation, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing): здійснював пошук та аналіз літератури; брав участь у написанні окремих розділів огляду; здійснював критичний аналіз рукопису та вніс важливі наукові коментарі; є співавтором дослідження осмотичного концентрування сечі в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету (Olenovych & Zukow, 2022).

Оленович О.А. (Investigation, Data Curation, Formal Analysis, Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing): провела цикл оригінальних досліджень ниркових механізмів регуляції вуглеводного статусу, осморегулювальної та іонорегулювальної функцій нирок при експериментальному цукровому діабеті; надала дані власних досліджень для

обґрунтування нової концептуальної моделі; брала участь у написанні клінічних розділів огляду та здійснювала клінічну інтерпретацію даних.

Гоженко О.А. (Writing – Review & Editing, Validation): здійснювала критичний аналіз рукопису; перевіряла коректність наукових тверджень та відповідність даних цитованим джерелам; брала участь у валідації нової концептуальної моделі; є співавтором досліджень, що лягли в основу огляду (Kuznetsova et al., 2018).

Етичні аспекти

Цей огляд є вторинним дослідженням (нарративний огляд літератури) і не включає оригінальних досліджень на людях або тваринах. Усі оригінальні дослідження, результати яких цитуються в цьому огляді, були проведені відповідно до етичних стандартів, що діяли на момент їх проведення, та отримали відповідні дозволи від етичних комітетів установ, де вони проводилися.

ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ

Відповідно до вимог провідних наукових видань та рекомендацій Комітету з публікаційної етики (COPE), автори цього нарративного огляду декларують таке щодо використання інструментів штучного інтелекту (ШІ) та великих мовних моделей (LLM) у процесі підготовки цієї роботи.

У процесі написання цього нарративного огляду використовувався асистент на основі великої мовної моделі (Monica AI, на базі Claude Sonnet) виключно як інструмент для структурування та форматування тексту відповідно до вимог стилю APA 7, перевірки граматичної та стилістичної коректності тексту, допомоги у форматуванні бібліографічних посилань відповідно до стилю APA 7 та організації великих масивів тексту і забезпечення логічної послідовності викладу матеріалу.

Усі наукові ідеї, концептуальні положення, інтерпретація даних та наукові висновки, представлені в цьому огляді, є виключно результатом інтелектуальної діяльності авторів-людей. Нова концептуальна модель ниркового порогу для глюкози як механізму захисту клітинної гідрататії була розроблена виключно проф. Гоженком А.І. на основі багаторічного наукового досвіду та аналізу фізіологічних даних без будь-якої участі інструментів ШІ у генерації наукових ідей. Інструменти ШІ не використовувалися для генерації наукових ідей або гіпотез, інтерпретації наукових даних, пошуку літератури (пошук здійснювався авторами вручну в базах даних PubMed, Scopus та Web of Science), написання розділів, що містять оригінальні наукові твердження або інтерпретації, та прийняття рішень щодо включення або виключення літературних джерел.

Відповідно до позиції більшості провідних наукових журналів (Nature, Science, The Lancet, New England Journal of Medicine та ін.), інструменти ШІ не можуть бути зазначені як автори наукових публікацій, оскільки вони не несуть відповідальності за зміст роботи та не можуть надати згоду на публікацію. Відповідальність за достовірність, точність та оригінальність усіх наукових тверджень, представлених у цьому огляді, несуть виключно автори-люди. Усі цитовані джерела були перевірені авторами вручну на предмет їх існування, доступності та відповідності контексту цитування. Автори несуть повну відповідальність за коректність усіх бібліографічних посилань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Alsahli, M., & Gerich, J. E. (2020). Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 133, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.033>

- Bankir, L., Bichet, D. G., & Morgenthaler, N. G. (2017). Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *Journal of Internal Medicine*, 282(4), 284–297. <https://doi.org/10.1111/joim.12645>
- Biber, J., Hernando, N., & Forster, I. (2013). Phosphate transporters and their function. *Annual Review of Physiology*, 75, 535–550. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183748>
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., & Gozhenko, A. I. (2016). Peculiarities of ionoregulatory renal function disorder in case of diabetes mellitus. *Pharmacologyonline*, 3, 1–5.
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., & Gozhenko, A. I. (2017). Role of dyslipidemia in the development and progression of diabetic nephropathy. *Pharmacologyonline*, 2, 169–174.
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., Hrytsyuk, M. I., & Gozhenko, A. I. (2017). Peculiarities of functional state of kidneys disorders in the early period of experimental diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 13(6), 463–467. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.6.2017.112894>
- Boychuk, T. M., Olenovych, O. A., & Gozhenko, A. I. (2018). Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Вісник морської медицини*, 3(80), 102–109. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1450849>
- Brenner, B. M., Hostetter, T. H., & Humes, H. D. (1978). Glomerular permselectivity: barrier function based on discrimination of molecular size and charge. *American Journal of Physiology*, 234(6), F455–F460. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1978.234.6.F455>
- Burg, M. B., Kwon, E. D., & Kültz, D. (1997). Regulation of gene expression by hypertonicity. *Annual Review of Physiology*, 59, 437–455. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.437>
- Calado, J., Loeffler, J., Sakallioglu, O., Gok, F., Lhotta, K., Barata, J., & Rueff, J. (2006). Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney International*, 69(5), 852–855. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000194>
- Calado, J., Sznajder, Y., Metzger, D., Rita, A., Hogan, M. C., Kattamis, A., Scharf, M., Tasic, V., Greil, J., Brinkert, F., Kemper, M. J., & Santer, R. (2008). Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(12), 3874–3879. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn386>
- Chasis, H., Jolliffe, N., & Smith, H. W. (1933). The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *Journal of Clinical Investigation*, 12(6), 1083–1090.
- Cherney, D. Z., Perkins, B. A., Soleymanlou, N., Maione, M., Lai, V., Lee, A., Fagan, N. M., Woerle, H. J., Johansen, O. E., Broedl, U. C., & von Eynatten, M. (2014). Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*, 129(5), 587–597. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>
- Chevront, S. N., & Kenefick, R. W. (2014). Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Comprehensive Physiology*, 4(1), 257–285. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130017>

- Christensen, E. I., Verroust, P. J., & Nielsen, R. (2012). Receptor-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, *458*(6), 1039–1048. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0685-8>
- Davison, J. M., & Hytten, F. E. (1974). Glomerular filtration during and after pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth*, *81*(8), 588–595. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1974.tb00522.x>
- DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, *58*(4), 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- DeFronzo, R. A., Hompesch, M., Kasichayanula, S., Liu, X., Hong, Y., Pfister, M., Morrow, L. A., Leslie, B. R., Boulton, D. W., Ching, A., LaCreta, F. P., & Griffen, S. C. (2013). Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *36*(10), 3169–3176. <https://doi.org/10.2337/dc13-0387>
- Deng, D., Xu, C., Sun, P., Wu, J., Yan, C., Hu, M., & Yan, N. (2014). Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature*, *510*(7503), 121–125. <https://doi.org/10.1038/nature13306>
- Dotsyuk, L. H., Kushnir, I. H., & Olenovych, O. A. (2012). Glomerulotubular balance in experimental nephritis in young and old rats. *Bukovinian Medical Herald*, *16*(1), 126–128.
- Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2014). Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Investigation*, *124*(2), 499–508. <https://doi.org/10.1172/JCI72227>
- Finkelstein, A. (1987). *Water movement through lipid bilayers, pores, and plasma membranes: theory and reality*. Wiley-Interscience.
- Gerich, J. E. (2010). Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine*, *27*(2), 136–142. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>
- Goldenberg, R. M., Berard, L. D., Cheng, A. Y. Y., Gilbert, J. D., Verma, S., Woo, V. C., & Yale, J. F. (2016). SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clinical Therapeutics*, *38*(12), 2654–2664. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
- Gozhenko, A. I., Kuznetsova, H. S., Olenovych, O. A., Kuznetsov, S. H., Kuznetsova, K. S., & Byts, T. N. (2017). The number of circulating endotheliocytes in the blood plasma of the patients with diabetes mellitus increases. *Pharmacologyonline*, *3*, 23–26.
- Gronda, E., Palazzuoli, A., Iacoviello, M., Correale, M., & Napoli, C. (2023). Renal oxygen demand and nephron function: is glucose a friend or foe? *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(12), 9957. <https://doi.org/10.3390/ijms24129957>
- Handelsman, Y., Henry, R. R., Bloomgarden, Z. T., Dagogo-Jack, S., DeFronzo, R. A., Einhorn, D., Ferrannini, E., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., LeRoith, D., Umpierrez, G. E., & Weir, M. R. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice*, *22*(6), 753–762. <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>
- Häussinger, D., Roth, E., Lang, F., & Gerok, W. (1994). Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *The Lancet*, *341*(8856), 1330–1332. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90828-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90828-5)

- Heerspink, H. J. L., Perkins, B. A., Fitchett, D. H., Husain, M., & Cherney, D. Z. I. (2016). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*, *134*(10), 752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A. M., & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, *383*(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Hillier, T. A., Abbott, R. D., & Barrett, E. J. (1999). Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *American Journal of Medicine*, *106*(4), 399–403. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00055-8)
- Hotait, Z. S., Cascio, J. N. L., Bhatt, D. K., & Bhatt, D. L. (2022). The sugar daddy: the role of the renal proximal tubule in glucose homeostasis. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, *323*(3), C791–C803. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00225.2022>
- Hummel, C. S., Lu, C., Loo, D. D. F., Bhatt, D. L., Bhatt, D. K., & Wright, E. M. (2011). Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, *300*(1), C14–C21.
- International Diabetes Federation. (2023). *IDF Diabetes Atlas* (11th ed.). IDF. <https://www.diabetesatlas.org>
- Kanai, Y., Lee, W. S., You, G., Brown, D., & Hediger, M. A. (1994). The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *Journal of Clinical Investigation*, *93*(1), 397–404. <https://doi.org/10.1172/JCI116972>
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, *32*(7), 1335–1343. <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
- Knepper, M. A., Kwon, T. H., & Nielsen, S. (2015). Molecular physiology of water balance. *New England Journal of Medicine*, *372*(14), 1349–1358. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404726>
- Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2013). *Renal physiology* (5th ed.). Elsevier.
- Kriz, W., & Kaissling, B. (2008). Structural organization of the mammalian kidney. In R. J. Alpern & S. C. Hebert (Eds.), *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology* (4th ed., pp. 479–563). Academic Press.
- Kuznetsova, H. S., Kuznetsova, K. S., Olenovych, O. A., Gozhenko, O. A., Kuznetsov, S. H., & Gozhenko, A. I. (2018). The desquamation of the endothelium due to normalization of glycemia decreases in patients with diabetes mellitus. *Pharmacologyonline*, *2*, 74–81.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, *150*(9), 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Marton, A., Kaneko, T., Kovalik, J. P., Yasuda, M., Nishiyama, A., Kitada, K., & Titze, J. (2024). Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nature Reviews Nephrology*, *17*(1), 65–77. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00350-x>

- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., ... Wiviott, S. D. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Mogensen, C. E. (1976). Renal function changes in diabetes. *Diabetes*, 25(2 Suppl), 872–879.
- Mudaliar, S., Polidori, D., Zambrowicz, B., & Henry, R. R. (2015). Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care*, 38(12), 2344–2353. <https://doi.org/10.2337/dc15-0642>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Nielsen, S., Frøkiær, J., Marples, D., Kwon, T. H., Agre, P., & Knepper, M. A. (2002). Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiological Reviews*, 82(1), 205–244. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2001>
- Olenovych, O. A. (2019). Pathophysiology of proteinuria in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Journal of Nephrology and Transplantation*, 3(2).
- Olenovych, O. A., & Zukow, W. (2022). Osmotic concentration of urine in the dynamics of the development of alloxan-induced experimental diabetes. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(10), 389–400. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.10.045>
- Olenovych, O. A. (2023). Peculiarities of ionoregulatory renal function of rats in the dynamics of experimental diabetes mellitus development. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 19(2), 118–124. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1256>
- Olenovych, O. A., Boychuk, T. M., Davydenko, I. S., & Davydenko, O. M. (2024). Histomorphological peculiarities of the pancreatic parenchyma in rats with alloxan-induced diabetes of different duration. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine (Ukraine)*, 14(2), 100–107. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.15>
- Olenovych, O., Gozhenko, A., & Tkach, Ye. (2024a). Peculiarities of transtubular transport of calcium and phosphates in the dynamics of the development of alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 31(4), 411–419.
- Оленович, О. А. (2020). Ренін-ангіотензинова система в регуляції екскреторної функції нирок за експериментального цукрового діабету. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 16(8), 76–82. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222880>
- Оленович, О. А. (2020а). Особливості іонорегульовальної функції нирок щурів у динаміці розвитку експериментального цукрового діабету на тлі фармакологічної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. *Клінічна та експериментальна патологія*, 19(4), 42–52. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.7>

- Оленович, О. А. (2020b). Особливості кислотовидільної функції нирок щурів у динаміці розвитку експериментального цукрового діабету на тлі фармакологічної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 24(3), 381–388. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-02)
- Оленович, О. А. (2020c). Патолофізіологія протеїнуриї в динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 4, 53–58. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11806>
- Оленович, О. А. (2020d). Зміни кислотовидільної функції нирок щурів у динаміці розвитку експериментального цукрового діабету. *Експериментальна і клінічна медицина*, 4, 22–29. <https://doi.org/10.35339/ekm.2020.89.04.03>
- Оленович, О. А. (2020e). Механізми формування тубулоінтерстиційного ураження нирок на початкових етапах розвитку експериментального цукрового діабету. *Медицина сьогодні і завтра*, 4, 13–19. <https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.02>
- Оленович, О. А. (2021). Вплив хронічної гіперглікемії на розвиток тубулоінтерстиційного синдрому за експериментального цукрового діабету. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 1, 80–86. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.12091>
- Оленович, О. А. (2021a). Патогенетичні аспекти розвитку тубулоінтерстиційного синдрому за алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(1), 17–21. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(1\)-03](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-03)
- Оленович, О. А., Гоженко, А. І., & Никитенко, О. П. (2020). Особливості осморегулювальної функції нирок в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету. *Вісник морської медицини*, 4, 101–111. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4430780>
- Оленович, О. А., Бойчук, Т. М., & Гоженко, А. І. (2020). Ренальні механізми регуляції вуглеводного статусу в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету. *Актуальні проблеми транспортної медицини*, 4, 144–151. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4396183>
- Оленович, О. А., Гоженко, А. І., & Чебан, Е. (2025). Особливості каналцевого транспорту осмотично активних речовин та процесів осморегуляції у динаміці розвитку алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету. *Вісник морської медицини*, 2(107), 207–214. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15881586>
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., ... Zannad, F. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 373(6), 548–559. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503102>

- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., ... Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Quamme, G. A. (1997). Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney International*, 52(5), 1180–1195. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.443>
- Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., Smith, C. D., Hong, G., & Brown, J. (2005). Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54(12), 3427–3434. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3427>
- Rose, B. D., & Post, T. W. (2001). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (5th ed.). McGraw-Hill.
- Sands, J. M., & Layton, H. E. (2021). Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annual Review of Physiology*, 71, 481–501.
- Santer, R., & Calado, J. (2010). Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(1), 133–141. <https://doi.org/10.2215/CJN.04010609>
- Santer, R., Kinner, M., Lassen, C. L., Schneppenheim, R., Eggert, P., Bald, M., Brodehl, J., Daschner, M., Ehrich, J. H. H., Kemper, M., Li Volti, S., Neuhaus, T., Skovby, F., Swift, P. G. F., Schaub, J., & Klaerke, D. (2003). Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(11), 2873–2882. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000092790.89332.D2>
- Scheen, A. J. (2015). Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 75(1), 33–59. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y>
- Schrier, R. W. (2010). Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Annals of Internal Medicine*, 113(2), 155–159. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-2-155>
- Seifter, J. L. (2014). Integration of acid-base and electrolyte disorders. *New England Journal of Medicine*, 371(19), 1821–1831. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1215672>
- Shannon, J. A., Farber, S., & Troast, L. (1941). The measurement of glucose T_m in the normal dog. *American Journal of Physiology*, 133, 752–761.
- Smith, H. W. (1951). *The kidney: Structure and function in health and disease*. Oxford University Press.
- Spellman, M. J., Assaf, T., Nangia, S., Bhatt, D. K., & Bhatt, D. L. (2024). Handling the sugar rush: the role of the renal proximal tubule. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 326(4), F521–F535. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00265.2024>
- Stoner, G. D. (2005). Hyperosmolar hyperglycemic state. *American Family Physician*, 71(9), 1723–1730.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. (2023). Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 388(2), 117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>

- Thorens, B., & Mueckler, M. (2010). Glucose transporters in the 21st Century. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 298(2), E141–E145. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00712.2009>
- Tikkanen, I., Narko, K., Zeller, C., Green, A., Salsali, A., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2015). Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*, 38(3), 420–428. <https://doi.org/10.2337/dc14-1096>
- Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., Hirsch, I. B., Kalantar-Zadeh, K., Narva, A. S., Navaneethan, S. D., Neumiller, J. J., Patel, U. D., Ratner, R. E., Whaley-Connell, A. T., & Molitch, M. E. (2014). Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*, 37(10), 2864–2883. <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
- Upadhyay, A. (2024). SGLT2 inhibitors and kidney protection: mechanisms beyond tubuloglomerular feedback. *Kidney360*, 5(1), 143–153. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000416>
- Vallon, V., & Thomson, S. C. (2020). The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 16(6), 317–336. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>
- Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Wright, E. M., Loo, D. D. F., & Hirayama, B. A. (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*, 91(2), 733–794. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>