

Euglykemická ketoacidóza asociovaná se SGLT2 inhibitory a DPP4 inhibitory – rozbor kazuistik

Šitina M.^{1–3}, Šrámek V.¹

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno

²Oddělení Biostatistiky, International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno

³Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Euglykemická ketoacidóza je vzácná, ale potenciálně fatální komplikace léčby SGLT2 inhibitory (glifloziny). Obdobná euglykemická ketoacidóza se však vzácněji může vyskytnout i při užívání jiných antidiabetik či u stavů jako těhotenství nebo abúzus alkoholu. V textu popisujeme 3 případy vlastních pacientů s euglykemickou ketoacidózou asociovanou s glifloziny a 1 případ asociovaný s DPP4 inhibitorem sitagliptinem a podrobně diskutujeme přítomné acidobazické poruchy a odlišnost euglykemické ketoacidózy od klasické ketoacidózy diabetiků 1. typu.

Klíčová slova: glifloziny, SGLT2 inhibitory, euglykemická ketoacidóza, hyperchloremická acidóza, diabetes mellitus.

Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors – discussion of case reports

Euglycemic ketoacidosis is a rare but potentially fatal complication of treatment with SGLT2 inhibitors (gliflozins). However, similar euglycemic ketoacidosis may rarely occur with other antidiabetic drugs or conditions such as pregnancy or alcohol abuse. We describe 3 cases of our patients with euglycemic ketoacidosis associated with gliflozins and 1 case associated with the DPP4 inhibitor sitagliptin and discuss in detail the acid-base disturbances present and the distinction of euglycemic ketoacidosis from classical ketoacidosis in type 1 diabetes.

Key words: gliflozins, SGLT2 inhibitors, euglycemic ketoacidosis, hyperchloremic acidosis, diabetes mellitus.

SGLT-2 inhibitory, glifloziny, jsou novější skupinou perorálních antidiabetik indikovaných k léčbě diabetu 2. typu (T2DM). Vzhledem k jejich významným kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům se jejich indikace v poslední době výrazně rozšířily, o srdeční selhávání, bez ohledu na ejekční frakci či přítomnost diabetu [1], a o chronickou renální insuficienci jakékoli etiologie [2]. Na českém trhu jsou dostupné empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin.

Závažným nežádoucím účinkem gliflozinů je euglykemická (diabetická) ketoacidóza (EKA) s normální či nepříliš zvýšenou glykemií (< 14 mmol/l) [3], která se projevuje symptomy jako nauzea, zvracení, bolest břicha, žízeň, spavost či dušnost. Výskyt ketoacidózy není častý [4], ale v ojedinělých případech může mít fatální průběh [5–7].

V dalším textu popisujeme 4 případy vlastních pacientů, diabetiků 2. typu, s ketoacidózou asociovanou s glifloziny a DPP4 inhibitory a podrobně diskutujeme přítomné acidobazické poruchy. Pro dobrou

srozumitelnost nejprve stručně popíšeme patogenezi EKA asociované se SGLT2 inhibitory a připomeneme význam veličin anion gap (AG), strong ion difference (SID) a strong ion gap (SIG).

Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory

Podkladem ketoacidózy je zvýšená ketogeneze v důsledku relativního deficitu inzulínu při současně zvýšené produkci kontraregulačních stresových hormonů kortikoidů, katecholaminů a glukagonu [8]. Ketoacidóza se proto rozvíjí ve stresových situacích, jako jsou rozsáhlejší chirurgické výkony, těžší infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody či dehydratace [9]. Glifloziny zároveň zabraňují vzestupu glykemie, proto je projevem euglykemická ketoacidóza. Relativně nízká glykemie přitom tlumí sekreci inzulínu, což podporuje ketogenezi. Glifloziny i ketolátky navíc zhoršují renální amoniogenezi

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Šitina, MSc., Ph.D., EDIC, sitinmic@gmail.com

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2024; Článek přijat k tisku: 16. 4. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(2):116-121

a eliminaci kyselin, čímž zabraňují renální korekci acidózy. Ketolátky se dále ztrácejí ledvinami jako sodné soli, což je ve výsledku ekvivalentní renální ztrátě bikarbonátu a vede k rozvoji hyperchloremické acidózy s normálním anion gap (AG). Výsledkem je kombinovaná ketoacidóza a hyperchloremická acidóza. Detailně je patogeneze EKA diskutována jinde [10]. Tabulka 1 shrnuje rozdíly mezi klasickou diabetickou ketoacidózou a euglykemickou ketoacidózou asociovanou se SGLT2 inhibitory.

Tab. 1. Rozdíly mezi klasickou diabetickou ketoacidózou a euglykemickou ketoacidózou asociovanou se SGLT2 inhibitory. Hodnoty jsou uvedeny v mmol/l

	klasická	euglykemická
výskyt	T1DM	T2DM
glykemie	> 30	< 15–30
β-hydroxybutyrát	> 10	< 5–10
hyperchloremická acidóza	malý podíl	velký podíl
anion gap	vysoký	středně vysoký
deficit inzulinu	absolutní	relativní
rozvoj	prudký	pozvolný
pH	podobné	

Pro formální diagnózu euglykemické ketoacidózy je požadována nízká glykemie (< 14 mmol/l) [3]. U pacientů v případech 2–4 se vstupní glykemií 18–26 mmol/l tedy formálně nejde o euglykemickou ketoacidózu, z hlediska patofyziologického mechanismu se však jedná o stejný stav, tedy o ketoacidózu při zachované sekreci inzulinu s relativně nízkou glykemií.

Anion gap a strong ion gap

Pro zachování elektroneutality musí být součet koncentrací kationtů roven součtu koncentrací aniontů, tedy

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{X}],$$

kde [X] značí koncentraci neměřených aniontů. Těmi jsou zejména anionty albuminu (albuminát), fosfát a anionty dalších kyselin jako laktát, ketoanionty či retinované anionty při renální insuficienci. Poněvadž 1 g albuminu nese asi 0,25 mmol negativního náboje [11, 12], můžeme [X] v nepřítomnosti dalších kyselin přibližně dopočítat z koncentrace albuminu a fosfátu dle vztahu [11–14]

$$[\text{X}] = 0,25 \times [\text{albumin (g/l)}] + 1,5 \times [\text{fosfát (mmol/l)}]$$

Výpočet je pouze přibližný, poněvadž náboj nesený albuminem je závislý též na pH. Při koncentraci albuminu 43 g/l a fosfátu 1 mmol/l pak vychází [X] = 12 mmol/l. Předpokládáme též, že z kationtů se v relevantních koncentracích vyskytuje pouze sodík a draslík, jinak bychom rovnicí museli rozšířit o neměřené kationty.

Anion gap definujeme jako

$$\text{AG} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$$

Zjevně platí, že $\text{AG} = [\text{X}]$. AG tedy vyjadřuje koncentraci neměřených aniontů. Normální hodnota je 12 ± 4 mmol/l. Protože je koncentrace

kalia nízká a málo proměnlivá, užívá se i alternativní definice AG bez kalia jako $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$ s normální hodnotou 8 ± 4 mmol/l.

Normální hodnota AG 12 ± 4 mmol/l platí pro hladinu albuminu 43 g/l. Při poklesu hladiny albuminu je pro přesné výpočty nutná odpovídající korekce – při poklesu hladiny albuminu o každý 1 g/l klesá normální hodnota AG přibližně 0,25 mmol/l [11]. Při hladině albuminu 25 g/l by pak například normální hodnota AG byla $12 - 0,25 \times (43 - 25) = 7,5 \pm 4$ mmol/l. Korekce na hladinu fosfátu je vzhledem k nízké a relativně málo proměnlivé hladině fosfátu méně podstatná. Rozdíl mezi AG a normální hodnotou AG korigovanou na albumin budeme dále označovat jako ΔAG . Vyšší hodnoty AG ($\Delta\text{AG} > 0$) značí přítomnost dalších neměřených kyselin, což je podstatná diagnostická informace.

Kromě AG má v popisu acidobazické poruchy význam i veličina SID, strong ion difference, což je rozdíl mezi součtem koncentrací silných kationtů a silných aniontů [14]. Mezi silnými ionty dalece převažují natrium a chloridy, proto bývá SID zjednodušeně definován jako $\text{SID} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-]$. Z výše uvedených podmínek elektroneutality a definice AG plyne pro takto definované SID, že zhruba platí (vyjádřeno symbolem $\approx$)

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] \approx [\text{HCO}_3^-] + [\text{X}] \approx [\text{HCO}_3^-] + \text{AG},$$

odkud vidíme souvislost mezi SID a AG. Normální koncentraci natria a chloridů 140 a 102 mmol/l odpovídá normální hodnota SID zhruba 38 mmol/l.

Metabolická acidóza vzniká přívodem kyseliny, která je titrována zejména bikarbonátem. Tím klesá hladina bikarbonátu a roste AG. Součet bikarbonátu a AG, a tím i SID se tedy nemění. Stav označujeme jako acidózu s vysokým anion gap (HAGMA). Pokud bychom však acidózu vytvářeli přívodem kyseliny solné (HCl), probíhá titrace bikarbonátem podle rovnice $\text{HCl} + \text{HCO}_3^- = \text{Cl}^- + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. Nárůst $[\text{Cl}^-]$ se pak rovná poklesu $[\text{HCO}_3^-]$, AG se proto nezmění, ale součet AG s bikarbonátem, SID, klesne. Podobně, pokud acidóza vznikne ztrátou bikarbonátu sodného, klesne $[\text{Na}^+]$ stejně jako $[\text{HCO}_3^-]$, proto se opět nezmění AG, ale klesne SID. Oba případy se označují jako acidóza s normálním anion gap nebo jako hyperchloremická acidóza. Oproti tomu je base excess (BE) čistou mírou metabolické acidózy, nezávisle na tom, zda je příčinou „měřená“ kyselina (HCl nebo deficit bikarbonátu) nebo jiná neměřená kyselina.

Pro úplnost dodejme, že přesnější verze výpočtů uvažuje i silné kationty o nižší koncentraci, jako jsou K^+ , Ca^{2+} a Mg^{2+} , a náboj nesený albuminem (Alb^-) a fosfáty (P^-) [11–13]. Podmínku elektroneutality pak vyjadřuje rovnice

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2 [\text{Ca}^{2+}] + 2 [\text{Mg}^{2+}] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{Alb}^-] + [\text{P}^-] + [\text{X}].$$

[X] nyní představuje koncentraci neměřených aniontů jiných než albumin a fosfát, jako jsou např. laktát, ketoanionty, anionty jiných proteinů než albuminu či sulfáty.

SID v přesnější verzi definujeme jako

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2 [\text{Ca}^{2+}] + 2 [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-]$$

Náboj nesený albuminem a fosfáty, který je závislý na pH, vyjadřují rovnice

$$[\text{Alb}] = [\text{albumin (g/l)}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) \text{ a} \\ [\text{P}] = [\text{fosfát (mmol/l)}] \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469).$$

Pokud obdobně jako v případě anion gap zavedeme veličinu strong ion gap, SIG, jako

$$\text{SIG} = \text{SID} - [\text{HCO}_3^-] - [\text{Alb}] - [\text{P}],$$

zjevně platí, že $[\text{X}] = \text{SIG}$.

SIG tedy vyjadřuje koncentraci neměřených aniontů jiných než albumin a fosfát. Normální hodnota SIG je 8 ± 2 mmol/l [13]. Rozdíl mezi SIG a normální hodnotou SIG označme jako ΔSIG . Vyšší hodnoty SIG ($\Delta\text{SIG} > 0$) značí podobně jako ΔAG přítomnost dalších neměřených kyselin.

V dalším textu budou použity obě varianty výpočtů, zjednodušená i přesnější, poskytují však velmi podobné výsledky (Tab. 2).

Tab. 2. Acidobazické a biochemické hodnoty při přijetí na ARK. Všechny koncentrace jsou vyjádřeny v mmol/l, hladina albuminu v g/l, parciální tlaky v kPa

	P 1	P 2	P 3	P 4
pH	6,85	6,72	6,95	6,88
paCO ₂	2,92	17,2	2,53	7,44
paO ₂	11,7	29,1	27,0	48
Standardní base excess	-29	-21	-28	-22
Standardní HCO ₃ ⁻	5,9	8,5	6,1	9,1
Laktát	5,8	1,6	3,3	0,7
β-hydroxybutyrát	3,2	3,5	6,0	4,7
*Organické kyseliny	10,1	6,3	11,3	7,0
Na ⁺	141	144	152	144
K ⁺	4,6	4,1	3,8	4,4
Cl ⁻	117	113	108	105
Anion gap	22,7	26,6	41,7	34,3
Strong ion difference	24	31	44	39
Albumin	35	29	31	33
†Normální anion gap	10	8,5	9	9,5
•ΔAG	12,7	18,1	32,7	23,9
‡ΔSIG	11,1	16,8	30,5	22,1
Glukóza	14	19	18	26
Urea	11	7,8	10,4	7,2
Kreatinin	168	62	79	44

*Organické kyseliny = laktát + β-hydroxybutyrát + β-hydroxybutyrát/3

†Normální anion gap = $12 - 0,25 \times (43 - \text{albumin})$ [10]

•ΔAG = anion gap – normální anion gap

‡ΔSIG = SIG – normální SIG

$\text{SIG} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2[\text{Ca}^{2+}] + 2[\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{albumin (g/l)}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) - \text{fosfát (mmol/l)} \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$ [13]

Případy pacientů s euglykemickou ketoacidózou

V posledních 2 letech jsme se setkali se 3 případy ketoacidózy u pacientů léčených glifloziny. Acidobazické a vybrané biochemické parametry při přijetí na Anesteziologicko-resuscitační kliniku (ARK) uvádí Tab. 2. Pro zajímavost uvádíme i podobný případ, kdy však pacient neužíval glifloziny, nýbrž DPP4 inhibitor sitagliptin (případ 4). Případ č. 1 byl

detailně publikován [7]. β-hydroxybutyrát byl u všech pacientů měřen point-of-care ketonometrem, který umožňuje poměrně přesně měřit koncentraci β-hydroxybutyrátu až do hodnoty okolo 8 mmol/l [15].

Případ 1

Prvním nemocným je 61letý muž, léčený pro T2DM kombinací antidiabetik metformin a empagliflozin. V posledních několika měsících před operací byl navíc podáván Lantus 12 IU/d. Nemocný podstoupil elektivní náhradu kyčelního kloubu s rizikem ASA 2. Metformin i empagliflozin byly vysazeny večer před operací. Operace proběhla bez komplikací, od 2. pooperačního dne (PD) po přeložení z pooperační JIP na standardní oddělení byl obnoven perorální příjem i podávání obou antidiabetik i inzulínu. 2. a 3. PD nebyly patrné žádné abnormality pooperačního průběhu. Ve 4.–5. PD byla nápadná nauzea, pacient dvakrát zvracel, ale neměl jiné konkrétní obtíže. Glykemie se pohybovala pod 10 mmol/l. Pátý PD pacient náhle zkolaboval při fibrilaci komor, oběh byl obnoven po 35minutové KPR. Příčinou byla maligní arytmie, při koronarografii nebyla zjištěna culprit léze, nebyl patrný výraznější nárůst TnT v následujících dnech, ani nebyla prokázána plicní embolie. Pacient zemřel 8. PD s těžkým posthypoxickým poškozením mozku.

Při přijetí na ARK (Tab. 2) je patrna těžká metabolická acidóza s BE -29 mmol/l. Anion gap je 22,7 mmol/l, normální AG korigovaný na hladinu albuminu 35 g/l je 10 mmol/l, ΔAG je tedy 12,7 mmol/l, podobně jako ΔSIG 11,1 mmol/l. Tento rozdíl může být téměř zcela vysvětlen koncentrací aniontů organických kyselin laktátu, β-hydroxybutyrátu a acetoacetátu – $5,8 + 3,2 + 3,2/3 = 10,1$ mmol/l, přičemž předpokládáme, že koncentrace acetoacetátu je přibližně třikrát nižší než β-hydroxybutyrátu [16]. Zbývající drobný rozdíl (2,6 mmol/l) může být podmíněn renální insuficiencí. Pomocí AG však vysvětlíme pouze 13 z 29 mmol/l base excess. Zbývajících 16 mmol/l musí být nutně vysvětleno non-anion gap hyperchloremickou acidózou. Skutečně vidíme výrazně vyšší koncentraci chloridů při normální koncentraci natria. Jedná se tedy o smíšenou metabolickou acidózu, kdy 20 % (5,8/29) představuje laktátová acidóza, 15 % ketoacidóza (4,3/29), 10 % renální acidóza a 55 % (16/29) hyperchloremická acidóza.

Při přijetí na ARK měl pacient poměrně nízké hladiny ketolátek. V případě klasické diabetické ketoacidózy u diabetiků 1. typu by byla ketoacidóza klasifikována jako mírná [17], což kontrastuje s těžkou acidózou a poukazuje na patogenetický rozdíl mezi oběma stavy (Tab. 1). Podstatnou komponentou je hyperchloremická acidóza, jejíž vznik je vysvětlován ztrátami sodných solí ketolátek ledvinami [10]. Pokusme se posoudit, zda ztráty ketolátek ledvinami při tak nízké koncentraci β-hydroxybutyrátu (3,2 mmol/l) mohly skutečně vést k tak výrazné hyperchloremické acidóze během 4 dnů po operaci. Renální práh β-hydroxybutyrátu je zhruba 2 mmol/l [18]. Předpokládejme tedy, že k úplné resorpci ketolátek ledvinami dochází až do plazmatické koncentrace β-hydroxybutyrátu 2 mmol/l. Při normální glomerulární filtraci 150 l/den [19] je tak resorpční maximum 300 mmol/den. Při koncentraci 3 mmol/l by se tedy za den v glomerulech přefiltrovalo 450 mmol β-hydroxybutyrátu a mohlo by se ztratit močí až 150 mmol β-hydroxybutyrátu nebo až 200 mmol ketokyselin za den. Pokud by byl přítomen defekt v amoniogenezi a ketony by se vylučovaly pouze

Tab. 3. Vývoj acidobazických a biochemických parametrů nemocné z případu č. 3. Čas 0 odpovídá přijetí na ARK. Všechny koncentrace jsou vyjádřeny v mmol/l

Čas od přijetí na ARK [hod.]	JIP interní kliniky		ARK		
	-60	-2	0	1	15
pH	7,07	7,11	6,95	7,11	7,43
p _a CO ₂	2,36	2,06	2,53	2,98	4,66
p _a O ₂	5,88	20,7	27,0	27,6	20,8
Standardní base excess	-23	-25	-28	-22	-1,4
Standardní HCO ₃ ⁻	7,9	7,5	6,1	9,2	23,7
Laktát	1,0	3,2	3,3	3,0	2,6
β-hydroxybutyrát	3+		6,0		
Na	130	154	152	154	159
K	5,6	3,8	3,8	3,7	4,3
Cl	85	111	108	108	118
Anion gap	42,7	38,3	41,7	40,5	21,6
Strong ion difference	45	43	44	46	41
Glukóza	32	16	18	18	13
Urea	17		10,4		
Kreatinin	135		79		

*Časy odpovídají následujícím událostem: -60 hod. – přijetí na JIP interní kliniky; -2 hod. – kardiopulmonální resuscitace; 0 hod. – přijetí na ARK; 1 hod. – po iniciálním zajištění a podání 100 mmol NaHCO₃; 15 hod. – normalizace acidemie

jako sodné nebo draselné soli, odpovídalo by to nepřímé ztrátě bikarbonátu až 800 mmol za 4 dny. Po korekci na zvýšený laktát činil deficit bikarbonátu přibližně 15 mmol/l (Tab. 2). Při objemu extracelulární tekutiny 15 l byl tedy celkový deficit bikarbonátu přibližně 200 mmol, což zdaleka nedosahuje teoreticky možné ztráty 800 mmol. Ztráty ketolátek ledvinami jsou tedy postačující k vysvětlení závažnosti hyperchloremické acidózy.

Vysoký podíl hyperchloremické acidózy kontrastuje s obvyklým obrazem klasické diabetické ketoacidózy, kde prudký rozvoj symptomatické ketózy ledvinám neposkytuje dostatek času k rozvoji hyperchloremické acidózy a veškerá acidóza je podmíněna ketokyselinami. U nemalé části pacientů s klasickou diabetickou acidózou je však hyperchloremická komponenta přítomna též [20]. U dalších se často rozvíjí či prohlubuje v průběhu léčby a hyperchloremická acidóza může přetrvávat i po kompletním vymizení ketolátek [16].

Měli bychom též posoudit možný efekt současně podávaného metforminu. Předpokládáme, že zvýšený laktát při přijetí na ARK byl důsledkem srdeční zástavy, nikoli projevem intoxikace metforminem, neboť koncentrace laktátu po přijetí na ARK rychle klesla. Metformin by však mohl nepřímo zvyšovat ketogenezi [21, 22]. Vysoké hladiny glukagonu, kortizolu a katecholaminů zvyšují glykemii stimulací glukoneogeneze. Vyšší glykemie by naopak stimulovala produkci inzulínu, což by inhibovalo ketogenezi. Metformin však blokuje glukoneogenezi, a tím i stimulaci inzulínu. Kromě toho může metformin pravděpodobně přímo ovlivňovat i amoniogenezi v ledvinách [23].

U nemocného můžeme najít několik precipitujících faktorů rozvoje ketoacidózy. Velká operace jako vysoce stresující událost stimulovala ketogenezi. Pacient byl navíc velmi úzkostný, což mohlo mechanismem aktivace stresu přispět ke zvýšené ketogenezi [24]. Dalším rizikovým faktorem bylo perioperační lačnění a také hladovění během 4. a 5.

PD, kdy nemocný zvracel. Nauzea a zvracení již pravděpodobně byly projevem ketoacidózy, zároveň však mohly přispívat k další progresi ketogeneze jak mechanismem aktivace stresu, tak pokračujícím hladověním. Konečně mohla být přítomna zhoršená sekreční schopnost β-buněk, pro což svědčí skutečnost, že bylo nutno přidat do medikace inzulin nedlouho před plánovanou operací.

Kauzální vztah mezi ketoacidózou a maligní arytmií není jistý. Je však možné, že gliflozin postupně indukoval závažnou acidózu, která spustila maligní arytmií v kontextu dosud nediagnostikované ischemické choroby srdeční. Mohl se podílet i nezjištěný rozvoj dysbalance elektrolytů během několikadenní progresy acidózy.

Případ 2

Druhým nemocným je 65letý muž s dlouhodobě hůře kompenzovaným T2DM, léčený kombinací inzulinu, metforminu a dapagliflozinu. Byl přijat na JIP neurologické kliniky po epileptickém záchvatu s přechodnou poruchou vědomí a hemiparézou, na CT mozku nebyly zjištěny výraznější abnormality. Iniciálně normální pH, normální renální funkce a nízké zánětlivé markery. Po 2 dnech stav v řádu hodin progredoval do poruchy vědomí s hlubokou desaturací a hyperkapnií. Nebyly pozorovány nové epileptické projevy, CT mozku se nezměnilo. Pacient byl zaintubován a přijat na ARK.

Při příjmu je patrna těžká kombinovaná respirační a metabolická acidóza s BE -21 mmol/l a p_aCO₂ 17,2 kPa. AG je 26,6 mmol/l, o 18,1 vyšší než normální, ΔSIG 16,8 mmol/l (Tab. 2). Neměřenými kyselinami tak vysvětlíme asi 85 % (18/21) metabolické acidózy, jen 15 % připadá na hyperchloremickou komponentu. Oproti předchozímu případu je nápadné, že ketoanionty s laktátem vysvětlí jen necelých 40 % výchylky AG (7/18). Ostatní zdroje výchylky AG nejsou jasné, podíl renální acidózy není pravděpodobný. Vzhledem k předchozí observaci na neurologické JIP může být vyloučena intoxikace alkoholy. Acidóza podmíněná 5-oxoprolinem v důsledku užívání paracetamolu je spíše nepravděpodobná, při přijetí na neurologickou JIP měl pacient normální acidobazické parametry. Podíl D-laktátu, jehož hladina může výrazně růst u diabetické ketoacidózy [25–27], avšak není měřen běžnými POCT testy, je možný. Pacient byl léčen glukózou s inzulínem, katecholaminy a tekutinami. Acidobazická porucha byla do 12 hodin od přijetí na ARK zcela zkorigována, nemocný byl extubován 24 hodin po přijetí.

Případ 3

Další nemocnou byla 59letá žena s anamnézou ischemické choroby srdeční a T2DM, který byl léčen kombinací metforminu a empagliflozinu. Nemocná byla hospitalizována na JIP interní kliniky pro bolesti na hrudi, nauzeu a zpomalené psychomotorické tempo. Byl zjištěn vysoký TnT, vysoké zánětlivé markery a renální dysfunkce. Iniciálně glykemie 32 mmol/l, silně pozitivní ketony v moči a těžká metabolická acidóza s BE -24 mmol/l. Stav byl zhodnocen jako NSTEMI, infekce nejasného původu a dekompenzace diabetu. V plánu byla koronarografie po rekompensaci diabetu. I přes léčbu, mimo jiné intravenózním inzulínem, se stav pozvolna zhoršoval, po zhruba 60 hodinách od přijetí musela být nemocná krátce resuscitována pro komorovou tachykardii. Poté byla převzata na ARK.

Při přijetí je patrna těžká metabolická acidóza s BE -28 mmol/l (Tab. 2). AG je zvýšen přibližně o 32 mmol/l ($\Delta\text{SIG} = 30,5 \text{ mmol/l}$), zcela tedy vysvětluje metabolickou acidózu, není přítomna žádná hyperchloremická komponenta. I zde je nápadné, že ketoanionty s laktátem vysvětlí jen zhruba třetinu výchyly AG. Ostatní zdroje high-AG metabolické acidózy nejsou jasné, renální acidóza je málo pravděpodobná. Pro intoxikaci alkoholy či paracetamolem není anamnestická podpora, hladiny D-laktátu ani 5-oxoprolinu nebyly stanoveny. Stav nemocné se přechodně upravil, později však zemřela v důsledku akutní trombózy nově zavedeného koronární stentu.

Případ této nemocné zároveň demonstruje potřebu dostatečné dávky inzulínu pro potlačení ketogeneze. Na JIP interní kliniky byl sice podáván inzulín i. v., během 60 hodin od přijetí se však AG téměř nezměnil (Tab. 3). Po přijetí na ARK pokračovala podobná léčba, ale inzulín byl podáván ve vyšší dávce současně s glukózou. Dialýza nebyla použita. Během 15 hodin od přijetí na ARK acidóza téměř vymizela, AG výrazně klesl. Pověšme si ještě, že během 1. hodiny po přijetí na ARK po podání bikarbonátu vzrostly pH, BE i bikarbonát, ale AG se nezměnil. Eliminaci ketolátů je proto lépe monitorovat pomocí poklesu AG či přímo ketonometrem, nikoli pouze pomocí pH, bikarbonátu a BE. Rovněž je patrný markantní nárůst natrémie o 30 mmol/l během 75 hodin od přijetí do nemocnice. Zčásti zřejmě v důsledku podávání bikarbonátu, iniciálně se též mohlo jednat o pseudohyponatremii při glykemii 32 mmol/l.

Případ 4

Čtvrtým pacientem s euglykemickou ketoacidózou byla 70letá žena s dlouhodobě huře kompenzovaným T2DM s výrazným váhovým úbytkem, léčená metforminem a DPP4 inhibitory sitagliptinem. Nemocná neužívala glifloziny, ale rozvinula se u ní obdobná ketoacidóza jako u předchozích pacientů, proto jsme případ zařadili pro širší srovnání.

Několik dní před přijetím progredovala celková slabost, před přijetím na ARK se rozvinula porucha vědomí. Intoxikace nebyla prokázána. Byly zjištěny vysoké zánětlivé markery při pneumonii, avšak normální renální funkce. Glykemie při přijetí byla 26 mmol/l. Nemocná byla zpočátku stabilní, postupně se rozvinul těžký septický šok.

Při přijetí byla patrna těžká kombinovaná acidóza (Tab. 2), s výraznou metabolickou komponentou (BE -22 mmol/l). I v tomto případě je BE zcela vysvětlitelný výchylo AG, není přítomna žádná hyperchloremická komponenta. Ketoanionty s laktátem vysvětlí jen necelých 30 % (7/25) metabolické acidózy, ostatní zdroje acidózy nejsou jasné. 5-oxoprolin nebyl změřen, avšak vzhledem ke kachexii a možnému chronickému užívání paracetamolu mohl být zvýšen. Nemocné byl proto mimo jiné podáván N-acetylcystein pro replaci případného deficitu glutathionu [28]. Renální acidóza pravděpodobně nebyla zpočátku přítomna, posléze však byla nemocná anurická při progredujícím septickém šoku a byla zahájena CVVHD. Zároveň s CVVHD byl podáván inzulín, acidóza se rychle upravila. Nemocná byla za 6 dní přeložena na standardní oddělení a posléze propuštěna domů.

Tento případ demonstruje, že se euglykemická ketoacidóza může rozvinout i u pacientů užívajících jiná antidiabetika než glifloziny, a obecně i u několika dalších stavů, typicky v těhotenství nebo při abúzu alkoholu [3]. V pozadí stojí stejný mechanismus ketogeneze při relativním deficitu inzulínu a nadbytku kontraregulačních hormonů. Rozvoj ketoacidózy při léčbě DPP4 inhibitory je však spíše paradoxní. DPP4 inhibitory totiž inhibují plazmatickou dipeptidylpeptidázu-4, čímž zabraňují inaktivaci glukagon-like peptidu 1, který stimuluje sekreci inzulínu a inhibuje sekreci glukagonu v pankreatu [29]. Měly by tak spíše působit proti ketogenezi. Skutečně je riziko EKA u DPP4 inhibitorů asi třikrát nižší než u gliflozinů [30]. Na rozvoji ketogeneze se v popsaném případě zřejmě podílela zejména zvýšená aktivita stresových hormonů a dlouhodobé hladovění s váhovým úbytkem.

Závěr a doporučení

Popsané případy jednak ukazují, že se s ketoacidózou při léčbě glifloziny můžeme v intenzivní medicíně setkat u různých pacientů, jednak demonstrují acidobazickou odlišnost oproti běžně známé ketoacidóze diabetiků 1. typu, zejména možným, ale ne nutným podílem hyperchloremické acidózy. Při léčbě acidózy je důležitá dostatečná dávka inzulínu, která si může žádat souběžný přívod glukózy. Možnost euglykemické ketoacidózy bychom měli zvážit a včas vyloučit u všech nemocných „s podezřelými symptomy“, kteří jsou léčeni glifloziny.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína; MS: Příprava manuskriptu, tvorba obrázků a tabulek, revize manuskriptu, VS: Kritická recenze manuskriptu, konzultace dílčích témat. **Financování:** žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** Souhlas etické komise se zpracováním anonymních kazuistik nebyl vyžadován. Pacienti či rodiny zemřelých pacientů ve všech 4 případech souhlasili s možností anonymní publikace dat a průběhu hospitalizace.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53. PMID: 37622666.
- Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZL. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2546-2547. doi:10.1016/j.ekir.2022.08.016.
- Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*. 2021;44:157-160. doi:10.1016/j.ajem.2021.02.015.
- Li N, Chen R, Liu K. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2020;40(11):991-1000. doi:10.1007/s40261-020-00949-9.
- Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia*. 2017;60(8):1385-1389. doi:10.1007/s00125-017-4301-8.
- Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2016;59(10):2082-2087. doi:10.1007/s00125-016-4034-0.
- Sitina M, Lukes M, Sramek V. Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. Case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):81. doi:10.1186/s12902-023-01339-w.
- Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2021;16(8):1284-1291. doi:10.2215/CJN.17621120.

9. Thiruvengkatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):27-36. doi:10.1016/j.bja.2019.03.028.
10. Šitina M, Šrámek V. Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory. *Anest intenziv Med*. 2024;35(2):98-103. doi:10.36290/aim.2024.019.
11. Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med*. 1991;117(6):453-467.
12. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med*. 1992;120(5):713-719.
13. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of Metabolic Acid-Base Disturbances in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2246-2251. doi:10.1164/ajrccm.162.6.9904099.
14. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care Lond Engl*. 2005;9(5):500-507. doi:10.1186/cc3789.
15. Helmersson-Karlqvist J, Höög Hammarström K, Palmberg K, Backman-Johansson C. Evaluation of Nova StatStrip and FreeStyle Precision Pro blood ketone tests using 3-hydroxybutyrate doped samples. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(4):e22851. doi:10.1002/jcla.22851.
16. Oh MS, Banerji MA, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30(4):310-313. doi:10.2337/diab.30.4.310.
17. Charoenpiriya A, Chailurkit L, Ongphiphadhanakul B. Comparisons of biochemical parameters and diabetic ketoacidosis severity in adult patients with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):7. doi:10.1186/s12902-021-00922-3.
18. Warming-Larsen A. Renal excretion of ketone bodies. II. *Acta Med Scand*. 1952;144(3):197-200. doi:10.1111/j.0954-6820.1952.tb15684.x
19. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th edition. Elsevier; 2021.
20. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1982;307(26):1603-1610. doi:10.1056/NEJM198212233072603.
21. Schwetz V, Eisner F, Schilcher G, Eller K, Plank J, Lind A, et al. Combined metformin-associated lactic acidosis and euglycemic ketoacidosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Sep;129(17-18):646-649. doi: 10.1007/s00508-017-1251-6. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28865058; PMCID: PMC5599436.
22. Bonsignore A, Pozzi F, Fraternali Orcioni G, Ventura F, Palmiere C. Fatal metformin overdose: case report and postmortem biochemistry contribution. *Int J Legal Med*. 2014;128(3):483-492. doi:10.1007/s00414-013-0927-3.
23. Qi H, Nielsen PM, Schroeder M, Bertelsen LB, Palm F, Laustsen C. Acute renal metabolic effect of metformin assessed with hyperpolarised MRI in rats. *Diabetologia*. 2018;61(2):445-454. doi:10.1007/s00125-017-4445-6.
24. Kubera B, Hubold C, Wischnath H, Zug S, Peters A. Rise of ketone bodies with psychosocial stress in normal weight men. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:43-48. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.03.008.
25. Christopher MM, Broussard JD, Fallin CW, Drost NJ, Peterson ME. Increased serum d-lactate associated with diabetic ketoacidosis. *Metabolism*. 1995;44(3):287-290. doi:10.1016/0026-0495(95)90156-6.
26. Bo J, Li W, Chen Z, Wadden DG, Randell E, Zhou H, et al. D-lactate: a novel contributor to metabolic acidosis and high anion gap in diabetic ketoacidosis. *Clin Chem*. 2013 Sep;59(9):1406-7. doi: 10.1373/clinchem.2013.208777. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23836843.
27. Lu J, Zello GA, Randell E, Adeli K, Krahn J, Meng QH. Closing the anion gap: Contribution of d-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta*. 2011;412(3-4):286-291. doi:10.1016/j.cca.2010.10.020.
28. Stewart GW. Pyroglutamate acidosis 2023. A review of 100 cases. *Clin Med Lond Engl*. 2024;24(2):100030. doi:10.1016/j.clinme.2024.100030.
29. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell, Aniello S, Shah BR, Ronskley PE, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis: A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 15;173(6):417-425. doi: 10.7326/M20-0289. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32716707.
30. Omar B, Ahrén B. Pleiotropic Mechanisms for the Glucose-Lowering Action of DPP-4 Inhibitors. *Diabetes*. 2014;63(7):2196-2202. doi:10.2337/db14-0052.