

Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory

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 asociovaná se SGLT2 inhibitory, též označovanými jako glifloziny, je vzácný, ale potenciálně fatální syndrom, charakterizovaný metabolickou acidózou s normální nebo jen mírně zvýšenou glykemií, převážně u diabetiků 2. typu. Kromě ketoacidózy se na metabolické acidóze může významně podílet též hyperchloremická acidóza. Relativní hypoglykemie navozená glifloziny a souběžný stresový stav vedou ke snížení hladiny inzulinu a zvýšení hladiny glukagonu, kortizolu a katecholaminů, což stimuluje ketogenezi. Současně glifloziny indukují komplexní renální metabolickou dysfunkci, zejména zhoršují renální eliminaci kyselin a amoniogenezi, což ústí v hyperchloremickou acidózu. U pacientů užívajících glifloziny by při zhoršení stavu měla být včas zkontrolována acidobazická rovnováha a ketonemie. Léčba acidózy spočívá ve vysazení gliflozinu a podávání inzulinu v dávce postačující k potlačení ketogeneze. Vzhledem k riziku acidózy by měly být glifloziny vysazeny nejméně 3 dny před plánovanou operací a navraceny až po stabilizaci stavu a spolehlivé obnově perorálního příjmu. Podobně by měly být glifloziny vysazeny u většiny hospitalizovaných nechirurgických pacientů s rizikovými faktory rozvoje acidózy, jakou jsou infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody, lačnění před vyšetřením či abúzus alkoholu.

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

Pathogenesis of euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors

Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors, also referred to as gliflozins, is a rare but potentially fatal clinical entity characterized by metabolic acidosis with normal or only mildly elevated glycemia, predominantly in patients with type 2 diabetes mellitus. In addition to ketoacidosis, hyperchloremic acidosis may also contribute significantly to metabolic acidosis. Relative hypoglycemia induced by gliflozins and concomitant stress condition lead to decreased insulin level and increased glucagon, cortisol, and catecholamines, which stimulates ketogenesis. At the same time, gliflozins induce complex renal metabolic dysfunction, in particular impaired renal elimination of acids and renal ammoniogenesis, resulting in hyperchloremic acidosis. In patients treated with gliflozins, acid-base balance and ketonemia should be checked in a timely manner when their condition worsens. Treatment of acidosis consists of discontinuation of gliflozin and administration of insulin at a dose sufficient to suppress ketogenesis. Because of the risk of acidosis, gliflozins should be discontinued at least 3 days before elective surgery and resumed only after stabilization and reliable restoration of oral intake. Similarly, gliflozins should be discontinued in most hospitalized nonsurgical patients with risk factors for the development of acidosis, such as in patients with acute infection, acute heart disease, stroke, fasting before examination, or alcohol abuse.

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

Glifloziny, inhibitory sodíko-glukózového kotransporteru 2 (SGLT2i) v proximálním tubulu ledvin, jsou novější skupinou perorálních antidiabetik určených původně pro léčbu pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2DM). Byly však zjištěny jejich významné kardioprotektivní

a renoprotektivní účinky, proto jsou dnes glifloziny indikovány i u pacientů s chronickou renální insuficiencí až do stadia CKD 4 [1] a jsou součástí doporučení pro léčbu všech pacientů se srdečním selháváním, bez ohledu na ejekční frakci či přítomnost diabetu [2]. Na českém trhu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2024; Článek přijat k tisku: 9. 4. 2024

Cit. zkr.: Anest intenziv Med. 2024;35(2):98-103

Tab. 1. Plazmatické koncentrace před a bezprostředně po léčbě diabetické ketoacidózy. Hodnoty byly převzaty z [11]. Všechny koncentrace jsou vyjádřeny v mmol/l

	pH	β -OH-B	AcAc	laktát	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	AG	SID
před léčbou	7,06	10,5	3,5	3,9	133	5,2	96	6,5	35,7	37
po léčbě	7,32	0,6	0,1	1,8	134	4,1	105	14,9	18,2	29

Vysvětlivky: β -OH-B – β -OH-butyát, AcAc – acetoacetát

Tab. 2. 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 inzulínu	absolutní	relativní
rozvoj	prudký	pozvolný
pH	podobné	

jsou v současnosti dostupné empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin.

Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem gliflozinů je euglykemická ketoacidóza (EKA), formálně definovaná jako ketoacidóza s glykemií pod 14 mmol/l [3]. Vyskytuje se asi u 0,1–0,2 % diabetiků 2. typu dlouhodobě léčených glifloziny [4]. U nediabetiků léčených glifloziny byly publikovány ojedinělé kazuistiky EKA [5], obecně je ale její riziko velmi nízké. Naopak výrazně vyšší je riziko EKA u diabetiků 1. typu, přesto i zde mohou pozitivní efekty gliflozinů riziko převážet [6, 7]. Fatálně probíhá asi 1,5 % ketoacidóz indukovaných glifloziny, oproti 0,2 % klasických ketoacidóz diabetiků 1. typu [8, 9].

Poněvadž preskripce gliflozinů promptně roste, mohou se intensivisté i anesteziologové s případy vážného průběhu euglykemické ketoacidózy setkat. V tomto článku popisujeme komplexní patogenezi glifloziny indukované ketoacidózy a porovnáváme ji s klasickou ketoacidózou diabetiků 1. typu (DKA). Ukážeme, že oproti klasické ketoacidóze může mít v případě EKA větší význam souběžně se rozvíjející hyperchloremická acidóza než vlastní ketoacidóza.

Metabolická adaptace na hladovění

Pokles glykemie navozený hladověním tlumí produkci inzulínu a aktivuje produkci glukagonu, které společně stimulují lipolýzu, ketogenezi, glykogenolýzu a glukoneogenezi [10]. V prvních hodinách hladovění je glykemie udržována glykogenolýzou a glukoneogenezí z glukogenních aminokyselin. Zásoby glykogenu jsou však omezené a výraznější proteolýza je nežádoucí. Proto se během několika hodin aktivuje ketogeneze zejména v játrech a ledvinách. Volné mastné kyseliny uvolněné lipolýzou z tukové tkáně jsou β -oxidací štěpeny na acetyl-koenzym A (Ac-CoA). Spojením dvou molekul Ac-CoA vznikají ketolátky acetoacetát, β -hydroxybutyrát a aceton. Koncentrace β -hydroxybutyrátu je asi trojnásobná než koncentrace acetoacetátu [11]. Dostupné point-of-care ketonometry měří koncentraci β -hydroxybutyrátu v plazmě [12].

Ketogeneze dosáhne maxima po 5–10 dnech hladovění, se stacionární koncentrací β -hydroxybutyrátu 8–10 mmol/l a odpovídající mírnou metabolickou ketoacidózou s hladinou HCO₃⁻ okolo 18 mmol/l

[10]. Orgány v tomto stavu využívají zejména volné mastné kyseliny a ketolátky, čímž se minimalizuje spotřeba glukózy a nutnost proteolýzy. Ledviny postupně zvýší reabsorpci filtrovaných ketolátek, čímž eliminují rozvoj hyperchloremické acidózy i ztrátu energetických substrátů, jak bude vysvětleno dále.

Klasická diabetická ketoacidóza

Diabetes 1. typu napodobuje hladovění. Deficit inzulínu navodí prudkou lipolýzu, ketogenezi a glukoneogenezi, jež vedou k hyperglykemické ketoacidóze. Pro ketogenezi je nezbytný absolutní deficit inzulínu [13]. I malá zbytková sekrece inzulínu ketogenezi tlumí. Nejvýznamnější komponentou acidózy je samotná ketóza, avšak u velké části pacientů je přítomna i hyperchloremická komponenta, která u některých nemocných převažuje [11, 14, 15].

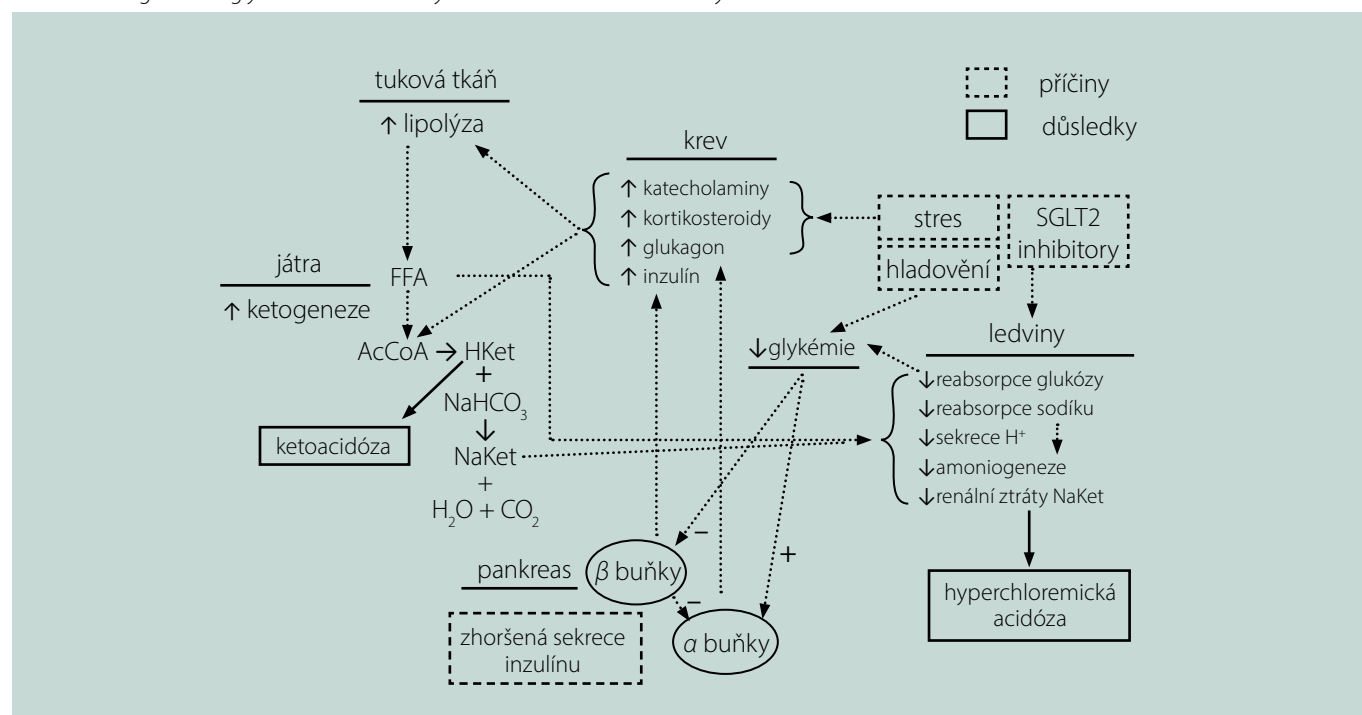
Ve studii Oh [11] měl průměrný pacient s DKA při přijetí pH 7,06, β -hydroxybutyrát 10,5 mmol/l, acetoacetát 3,5 mmol/l a laktát 3,9 mmol/l (Tab. 1). Celková koncentrace organických kyselin tak byla 17,9 mmol/l. Při koncentraci Na⁺ 133, K⁺ 5,2, Cl⁻ 96 a HCO₃⁻ 6,5 vychází anion gap 35,7 mmol/l, tedy o zhruba 24 mmol/l vyšší, než je norma (12 mmol/l). Metabolickou acidózu tedy bylo možné vysvětlit výhradně jako acidózu s vysokým AG způsobenou převážně organickými kyselinami, bez hyperchloremické komponenty.

Studie však potvrdila již dříve známou skutečnost, že se v průběhu léčby diabetické ketoacidózy rozvíjí či prohlubuje hyperchloremická acidóza a lehká metabolická acidóza tak přetrvává i po kompletním zmetabolizování ketolátek. Jak je patrné z Tab. 1, ketokyseliny po léčbě ketoacidózy téměř vymizely a celková koncentrace organických kyselin klesla o 15,4 mmol/l, téměř stejně jako AG (o 17,5 mmol/l). Bikarbonát však vzrostl pouze o 8,4 mmol/l. Neadekvátní nárůst bikarbonátu je přesně vyrovnaný současným rozvojem hyperchloremické acidózy. Je skutečně patrný nárůst chloridů o 9 mmol/l, resp. pokles SID o 8 mmol/l. Hyperchloremická acidóza se vyvíjí v důsledku ztrát solí ketolátek močí, což představuje nepřímou ztrátu bikarbonátu, jak bude vysvětleno dále.

Acidóza indukovaná SGLT2 inhibitory

SGLT2 inhibitory blokují kotransportér sodíku a glukózy SGLT2 v proximálním tubulu ledvin. Tím výrazně snižují reabsorpci glukózy, což vede ke glykosurii a zlepšuje tak kontrolu diabetu [16]. Tento zdánlivě jednoduchý mechanismus účinku však v důsledku přináší novou, avšak poněkud nestabilní metabolickou rovnováhu se zvýšenou tvorbou ketolátek i jejich renální eliminací, jak dále objasníme [17]. Precipitující faktory, jako jsou chirurgický výkon, akutní onemocnění, hladovění nebo nedostatek inzulínu, mohou spustit komplexní metabolické a renální děje, které mohou vyústit v život ohrožující metabolickou

Obr. 1. Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory



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

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

Zvýšená ketogeneze

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

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

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

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

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

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

Metabolická dysfunkce ledvin

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

ketózy navíc poskytuje více času, aby se renální dysfunkce projevila. Hlavními renálními abnormalitami spojenými s glifloziny jsou porucha sekrece H^+ v proximálním tubulu, porucha amoniogeneze a ztráty solí ketokyselin močí.

Porucha sekrece H^+ v proximálním tubulu

Glifloziny kromě transportéru SGLT2 inhibují též sodíko-vodíkový výměník (NHE3) v proximálním tubulu, který je hlavním zdrojem sekrece H^+ a následné reabsorpce filtrovaného bikarbonátu v proximálním tubulu. Koncentrace bikarbonátu i pH moči se po podání SGLT2i v experimentu skutečně zvýšily, avšak nikoli po inaktivaci tubulárně specifického genu NHE3 [30]. Při dlouhodobém podávání gliflozinů však tento efekt nebyl patrný, zřejmě v důsledku kompenzačního zvýšení exprese genu pro NHE3. Výměník NHE3 je též zodpovědný za podstatnou část resorpce sodíku v proximálním tubulu a za mírný natriuretický účinek gliflozinů [30].

Porucha renální amoniogeneze

Druhou složkou poruchy acidifikace ledvin je snížená amoniogeneze. Amoniak představuje hlavní pufr v ledvinných tubulech. Intraluminálně váže ionty H^+ , čímž zabraňuje poklesu pH a umožňuje další sekreci H^+ .

V glomerulech je filtrováno velké množství bikarbonátu. Ionty H^+ secernované v tubulech se ihned váží s bikarbonátem, čímž je bikarbonát rezorbován. Pokud již v tubulech není přítomen žádný bikarbonát, je pro další eliminaci iontů H^+ a souběžnou renální neogenezi bikarbonátu

nezbytný amoniak vytvářený buňkami tubulů [31]. S každým secernovaným iontem H^+ se v tubulárních buňkách disociací kyseliny uhlíčné zároveň vytvoří nový iont HCO_3^- , který v organismu zůstává, a H^+ je vyloučen močí jako NH_4^+ . Tímto způsobem v ledvinách probíhá aktivní eliminace kyselin nad rámec pouhé resorpce filtrovaného bikarbonátu.

Amoniak vzniká v renálních tubulech deaminací glutaminu za vzniku α -ketoglutarátu, který je zmetabolizován v citrátovém cyklu. V citrátovém cyklu dochází též k redukci NAD^+ na NADH, jež je nakonec reoxidován v dýchacím řetězci za vzniku ATP. V případě dostatku ATP v tubulární buňce je reoxidace NADH blokována. Tím chybí NAD^+ , což blokuje citrátový cyklus i deaminaci glutaminu a s ním spojenou produkci amoniaku [32, 33]. Snížení amoniogeneze při léčbě glifloziny nastává několika mechanismy [17], které souvisejí s nadbytkem ATP v tubulárních buňkách.

Blokáda SGLT2 i NHE3 podstatně snižuje přísun sodíku do buněk proximálního tubulů. Sodík pak nemusí být odčerpáván Na-K ATPázou v bazolaterální membráně, která tak spotřebuje méně ATP, který se hromadí v buňce [20]. Nízká reabsorpce sodíku v proximálním tubulu navíc zvyšuje dodávku sodíku a chloridů do distálního tubulu, což vede prostřednictvím tubuloglomerulárního feedbacku k poklesu glomerulární filtrace, čímž se dále snižuje přísun sodíku do buněk proximálních tubulů [34]. Při zvýšené lipolýze dále vznikají mastné kyseliny, které jsou využívány i tubulárními buňkami, čímž v nich roste koncentrace ATP [35, 36]. Konečně ketokyseliny filtrované v glomerulech jsou resorbovány a využívány tubulárními buňkami za vzniku ATP. Efekt byl prokázán v experimentu, kdy infuze ketokyselin i jejich lokální aplikace na tkáňové řezy rychle a výrazně zpomalily amoniogenezi [37, 33]. Fyziologický význam inhibice amoniogeneze ketokyselinami spočívá ve snížení amoniogeneze při dlouhodobém hladovění, což představuje účinek šetřící proteiny [10].

Ztráty solí ketokyselin v moči

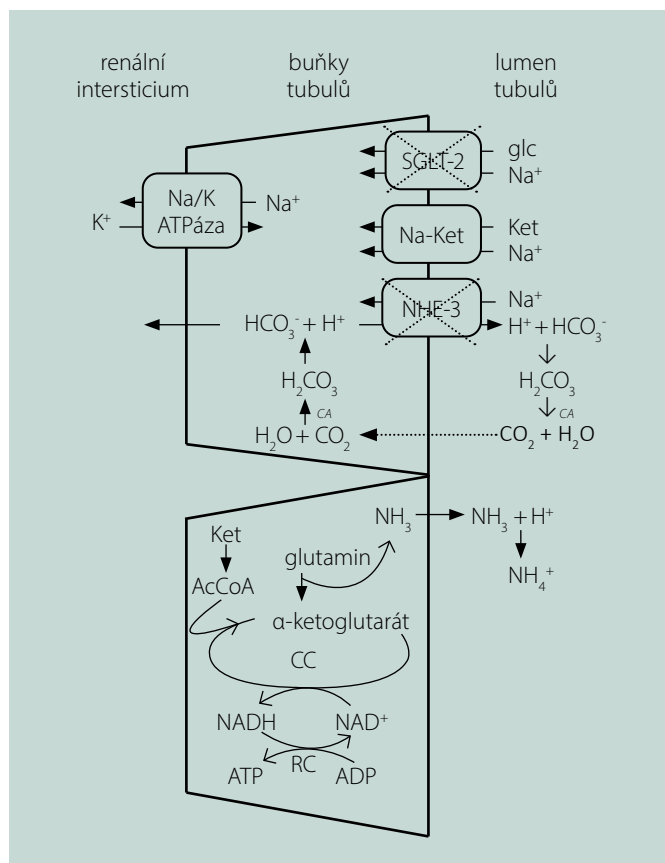
Ačkoli ketokyseliny samy amoniogenezi inhibují, acidóza je jejím ještě silnějším stimulem. Proto se amoniogeneze při klasické DKA několikanásobně zvyšuje [38]. To umožňuje vylučování neresorbovaných ketokyselin ve formě amonných solí, čímž se zmírňují negativní acidobazické účinky.

Je tomu tak proto, že vytvořená ketokyselina je okamžitě neutralizována bikarbonátem, čímž se vytvoří 1 molekula aniontu ketokyseliny a spotřebuje 1 molekula HCO_3^- . Naopak při renální tvorbě a vylučování NH_4^+ 1 molekula HCO_3^- vznikne [10, 24]. Pokud se tedy ketokyseliny vylučují močí ve formě amonné soli (NH_4^+ -Ket, tedy β -hydroxybutyrát nebo acetoacetát amonný), nemá celý proces vzniku a eliminace ketokyseliny žádné acidobazické důsledky. Pokud je však amoniogeneze inhibovaná, jako při léčbě glifloziny, ketokyseliny opouštějí ledviny ve formě sodné nebo draselné soli (Na-Ket nebo K-Ket), aniž by došlo k regeneraci bikarbonátu. Celý řetězec procesů popisuje následující rovnice, kde H-Ket je ketokyselina a Na-Ket její sodná sůl.

tvorba H-Ket játry $\rightarrow H\text{-Ket} + NaHCO_3 \rightarrow Na\text{-Ket} + H_2O + CO_2 \rightarrow$ eliminace Na-Ket ledvinami

Výsledkem je efektivní ztráta bikarbonátu sodného, což vede k acidóze bez změny anion gap, jak bylo vysvětleno výše. Pokles natremie však

Obr. 2. Mechanismy SGLT2i navozené renální metabolické dysfunkce



Vysvětlivky: CC – citrátový cyklus, RC – dýchací řetězec, Na-Ket – sodná sůl ketokyseliny, AcCoA – acetylkoenzym, CA – karboanhydráza

není doprovázen současným poklesem chloremie. Pokud je sodík doplněn chloridem sodným v infuzi nebo dietě, vrací se natremie na normální hodnotu, ale současně vzrůstá chloremie. Výsledný stav označujeme jako hyperchloremickou acidózu, s normálním AG. Všimněme si však, že nikoli přívod chloridů s následnou hyperchloremií, nýbrž předchozí ztráta bikarbonátu byla skutečnou příčinou acidózy, přinejmenším pohledem klasické pre-Stewartovské acidobazické teorie [39].

Při dlouhodobém hladovění roste hladina β -hydroxybutyrátu na 8–10 mmol/l a HCO_3^- klesá na přibližně 18 mmol/l, čemuž odpovídá mírná acidóza. Ketolátky (resp. jejich sodné soli) filtrované glomeruly se však téměř kompletně resorbují v renálních tubulech kotransportem se sodíkem a draslíkem prostřednictvím upregulovaných transportérů SLC5A8 a SLC5A12, čímž se ketolátky šetří jako zdroj energie. Navíc se při utilizaci ketolátek v tubulárních buňkách regeneruje bikarbonát, čímž se eliminují acidobazické poruchy. Zpočátku, během prvních 4 dnů hladovění, je však schopnost ledvin resorbovat filtrované ketolátky saturována při plazmatické hladině β -hydroxybutyrátu kolem 2 mmol/l [40]. Ketokyseliny se tak ztrácejí ledvinami i při jejich relativně nízké plazmatické koncentraci, čímž se zároveň rozvíjí hyperchloremická acidóza.

Závěr a doporučení

Fyziologický pokles glykemie při hladovění a stresový stav vedou ke snížení hladiny inzulínu a zvýšení hladiny glukagonu, kortizolu a katecholaminů, což vede k relativnímu nedostatku inzulínu, který stimuluje ketogenezi. Současně SGLT2i a ketolátky zhoršují renální eliminaci kyselin a amoniogenezi. Ketolátky se ztrácejí ledvinami jako sodné soli, což je ekvivalentní ztrátě bikarbonátu a vede k rozvoji metabolické acidózy s normálním AG, která prohlubuje již přítomnou acidózu s vysokým AG z ketózy. Současně jsou sodík i chloridy doplňovány stravou nebo infuzí, což vede k hyperchloremii.

Pro dobrou prognózu pacientů se SGLT2i-asociovanou acidózou je důležitá její včasná diagnóza, kterou však komplikují nespecifické

příznaky a nepříliš zvýšená glykemie. U pacientů užívajících glifloziny by měla být při zhoršení stavu vždy zkontrolována acidobazická rovnováha a změřena ketonemie v krvi. Léčba acidózy spočívá ve vysazení gliflozinu a podávání inzulínu. Dávka inzulínu musí být postačující pro potlačení ketogeneze. Doporučit lze dávkování obvyklé při klasické diabetické ketoacidóze (0,1 IU/kg.hod). Úspěch léčby je nutno kontrolovat poklesem ketonemie či AG a adekvátně upravit dávkování inzulínu. V případě poklesu glykemie je vhodné současně podávat glukózu, ale nesnižovat příliš dávku inzulínu, aby zůstala inhibována ketogeneze. Hyperchloremická složka acidózy, která je důsledkem nedostatku bikarbonátu, může přetrvávat i po vymizení ketolátek. Rozvoj hyperchloremické acidózy a rychlost rezoluce acidózy ovlivňuje i volba podávaných krystaloidů, přičemž balancované roztoky vedou k nižšímu nárůstu chloremie a rychlejší rezoluci acidózy než fyziologický roztok [41–44]. I podávání dalších tekutin s nízkým SID může dilučním mechanismem prohloubit acidózu, např. perorální příjem čisté vody či podávání 5% glukózy kvůli udržení glykemie při zachování dávky inzulínu.

Dle doporučení FDA [45] by měly být glifloziny vysazeny nejméně 3 dny před plánovanou operací a neměly by se podávat v perioperačním období, dokud se stav nestabilizuje a spolehlivě se neobnoví perorální příjem. Byly však publikovány i případy ketoacidózy až 14 dní po vysazení gliflozinů [46]. Podobně by měly být glifloziny vysazeny u většiny hospitalizovaných nechirurgických pacientů s přítomnými rizikovými faktory rozvoje ketoacidózy, jakou jsou infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody, lačnění před vyšetřením či abúzus alkoholu. Možným rizikovým faktorem je i souběžné podávání dalších perorálních antidiabetik. Renální insuficience není prokázaným rizikovým faktorem rozvoje EKA. Ve studii DAPA-CKD [47] byli zařazeni pacienti s CKD až po stadiu 4, diabetici i nediabetici. U nediabetiků nebyl zjištěn vyšší výskyt EKA oproti placebové skupině. To odpovídá očekávání s ohledem na mechanismus působení gliflozinů. Při poklesu glomerulární filtrace klesá antihyperglykemická účinnost gliflozinů [48], ale i riziko EKA.

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:** N/A.

LITERATURA

1. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZ. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep.* 2022 Aug 28;7(11):2546-2547. doi: 10.1016/j.ejcir.2022. 08. 016.
2. 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.
3. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med.* 2021 Jun;44:157-160. doi: 10.1016/j.ajem.2021. 02. 015.
4. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1619-1627. doi: 10.1111/dom.14075.
5. Umaphysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(1):140-143. doi: 10.2337/dc23-1163.
6. Li N, Chen R, Liu K. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2020 Nov;40(11):991-1000. doi: 10.1007/s40261-020-00949-9.
7. Groop PH, Dandona P, Phillip M, Gillard P, Edelman S, Jendle J, et al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30280-1.
8. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia.* 2017;60:1385-9. doi: 10.1007/s00125-017-4301-8.
9. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 2016 Oct;59(10):2082-7. doi: 10.1007/s00125-016-4034-0.
10. Palmer BF, Clegg DJ. Starvation Ketosis and the Kidney. *Am J Nephrol.* 2021;52:467-78.

11. Oh MS, Banerji MA, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30:310-3.
12. 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 May;33(4):e22851. doi: 10.1002/jcla.22851.
13. Madsbad S, Alberti KG, Binder C, Burrin JM, Faber OK, Krarup T, et al. Role of residual insulin secretion in protecting against ketoacidosis in insulin-dependent diabetes. *Br Med J*. 1979 Nov 17;2(6200):1257-9. doi: 10.1136/bmj.2.6200.1257.
14. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):548-59.
15. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372:1969-70.
16. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem*. 2020;295:14379-90.
17. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1284-91.
18. Sitina M, Lukes M, Sramek V. Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. Case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. 2023 Apr 14;23(1):81. doi: 10.1186/s12902-023-01339-w.
19. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37:187-94.
20. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nat Commun*. 2019;10:548.
21. Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E, Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018 Dec 20;15:45-53.
22. Johnston DG, Alberti KG. Hormonal control of ketone body metabolism in the normal and diabetic state. *Clin Endocrinol Metab*. 1982 Jul;11(2):329-61.
23. Jones BJ, Tan T, Bloom SR. Minireview: Glucagon in stress and energy homeostasis. *Endocrinology*. 2012 Mar;153(3):1049-54.
24. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug;30(6):1162-6.
25. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015 May;21(5):512-7.
26. Pedersen MG, Ahlstedt I, El Hachmane MF, Göpel SO. Dapagliflozin stimulates glucagon secretion at high glucose: experiments and mathematical simulations of human A-cells. *Sci Rep*. 2016 Aug 18;6:31214.
27. Chae H, Augustin R, Gatineau E, Mayoux E, Bensellam M, Antoine N, et al. SGLT2 is not expressed in pancreatic α - and β -cells, and its inhibition does not directly affect glucagon and insulin secretion in rodents and humans. *Mol Metab*. 2020 Dec;42:101071.
28. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte Disturbances in Patients with Chronic Alcohol-Use Disorder. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1368-1377. doi: 10.1056/NEJMr1704724.
29. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Nov;33(8):10.1002/dmrr.2924. doi: 10.1002/dmrr.2924. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28736981; PMCID: PMC5950709.
30. Onishi A, Fu Y, Patel R, Darshi M, Crespo-Masip M, Huang W, et al. A role for tubular Na^+/H^+ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Oct 1;319(4):F712-F728. doi: 10.1152/ajprenal.00264.2020. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32893663; PMCID: PMC7642886.
31. Hall JE, Hall ME, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Elsevier 2021.
32. Halperin ML, Vinay P, Gougoux A, Pichette C, Jungas RL. Regulation of the maximum rate of renal ammoniogenesis in the acidotic dog. *Am J Physiol*. 1985;248: F607-15.
33. Lemieux G, Pichette C, Vinay P, Gougoux A. Cellular mechanisms of the antiammoniogenic effect of ketone bodies in the dog. *Am J Physiol*. 1980 Nov;239(5):F420-6.
34. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97.
35. Vinay P, Lemieux G, Cartier P, Ahmad M. Effect of fatty acids on renal ammoniogenesis in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol*. 1976;231:880-7.
36. Lemieux G, Baverel G, Vinay P, Gougoux A. Effect of fluoroacetate on the inhibitory action of ketone bodies and fatty acids on renal ammoniogenesis. *Am J Physiol*. 1979 Jul;237(1):F7-13.
37. Lemieux G, Vinay P, Robitaille P, Plante GE, Lussier Y, Martin P. The effect of ketone bodies on renal ammoniogenesis. *J Clin Invest*. 1971 Sep;50(9):1781-91.
38. Goldstein L, Boylan JM, Schröck H. Adaptation of renal ammonia production in the diabetic ketoacidotic rat. *Kidney Int*. 1980;17:57-65.
39. Story DA. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Crit Care Lond Engl*. 2004;8(4):253-258. doi:10.1186/cc2861
40. Warming-Larsen A. Renal excretion of ketone bodies. II. *Acta Med Scand*. 1952;144:197-200.
41. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012 Apr;27(2):138-45. doi: 10.1016/j.jccr.2012. 01. 007. PMID: 22440386.
42. Catahah JA, Polintan ET, Casimiro M, Notarte KI, Velasco JV, Ver AT, et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2022 Jul-Aug;54:74-79. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022. 03. 014. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358905.
43. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29(6):670-674. doi:10.1016/j.ajem.2010. 02. 004.
44. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, Casey JD, Collins SP, et al; Pragmatic Critical Care Research Group. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2024596. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596. PMID: 33196806; PMCID: PMC7670314.
45. FDA approves label changes to SGLT2 inhibitors regarding temporary discontinuation of medication before scheduled surgery. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>. Accessed March 23, 2020.
46. Bobrowski D, Kumar R, Wu PE, Lapointe-Shaw L. Prolonged ketosis and glycosuria secondary to SGLT2 inhibitor therapy. *Clin Case Rep*. 2021 Nov 9;9(11):e05057.
47. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
48. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 2021;83(1):503-528. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-095920.